

**Immunglobuline im Zervikovaginalsekret
- Ausdruck der lokalen Immunantwort
bei gonorrhöischer Zervizitis**

Diss. Erlangen 1983

Vorgelegt

von

Sabine Wedler

aus

Wernigerode



Aus der Klinik für Dermatologie
der Universität Jena
Direktor: Prof.Dr.E.Günther

Immunglobuline im Zervikovaginalsekret - Ausdruck der
lokalen Immunantwort bei gonorrhöischer Zervizitis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Sabine Wedler
aus Wernigerode

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof.Dr.V.Becker

Referent: Prof.Dr.O.P.Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: *20. Juni 1983*

Meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0081

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Aufgabenstellung	1
2. Gonorrhoeische Zervizitis	3
3. Probleme der antibiotischen und chemotherapeutischen Behandlung der Gonorrhoe	5
4. Mechanismen der Infektabwehr	6
4.1. Unspezifische Abwehrmechanismen	6
4.2. Spezifische humorale und lokale Abwehrmechanismen	7
4.3. Lokale Immunmechanismen	8
4.3.1. Lokale immunologische Abwehrmechanismen der Zervix bei gonorrhoeischer Infektion	11
5. Material und Methode	12
5.1. Untersuchte Kollektive	12
5.2. Gewinnung des Zervikovaginalsekretes	13
5.3. Protein - und Immunglobulinbestimmung	13
6. Statistische Bearbeitung	16
7. Ergebnisse	16
7.1. Gesamtprotein - und Immunglobulinbestimmungen im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhoeischer Zervizitis vor und nach Therapie sowie bei einer Kontrollgruppe	16



	Seite
7.2. Gesamtprotein - und Immunglobulinbestimmung im Zervikovaginalsekret in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad	31
8. Diskussion	42
9. Zusammenfassung	50
10. Literaturverzeichnis	51

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Verfolgt man die epidemiologischen Informationen hinsichtlich der Geschlechtskrankheiten, so ist festzustellen, daß die Morbidität der Gonorrhoe, eine venerisch übertragbare Infektionskrankheit des Menschen, weltweit zugenommen hat (41,33,16,3). Es wird vermutet, daß jedes Jahr 60 Millionen frische Gonorrhoe-fälle auf der Welt auftreten (33,50,29). Beispielsweise ist in den Vereinigten Staaten die Gonorrhoe mit über 2 Millionen Neuinfektionen pro Jahr die häufigste Infektionskrankheit (33). Von 1968 bis 1974 waren auch in der DDR regelmäßige jährliche Zunahmen der Erkrankungshäufigkeit an Gonorrhoe zwischen 0,4 bis 26,6 % feststellbar. So war 1974 eine Morbiditätszunahme von mehr als einer Verdoppelung gegenüber 1967 eingetreten. Nach einem geringfügigen Rückgang der gemeldeten Neuerkrankungen im Jahre 1975 gegenüber dem Vorjahr kam es zu einem weiteren Anstieg der Erkrankungsfälle (16,61). Im Jahre 1979 lag die Gonorrhoe in der DDR mit 50638 Neumeldungen weitaus höher, als die Morbidität der Gonorrhoe in den Vorjahren (45). Im Bezirk Gera zeichnete sich ebenfalls eine zunehmende Tendenz der Gonorrhoe-fälle pro 10 000 der Bevölkerung ab (45,61,62). Nicht nur die besorgniserregende Zunahme der Gonorrhoe-morbidität fordert eine intensive Überprüfung der Möglichkeiten zur Senkung dieser Geschlechtserkrankung, sondern auch die seit Jahren beobachtete Empfindlichkeitsabnahme der Gonokokken gegen Antibiotika und Chemotherapeutika. Trotz vielfältiger therapeutischer Möglichkeiten und umfassender sozialhygienischer Maßnahmen ist es bis heute nicht gelungen, die Morbidität der Gonorrhoe in gewünschten Grenzen zu halten. Im Gegenteil, die jährliche Inzidenzrate, besonders seit 1967 bis heute, verdeutlicht das stetig wachsende Problem für Ärzte und Bevölkerung auf diesem Gebiet. Die zunehmende Neigung zur Promiskuität und die schon erwähnten therapeutischen Schwierigkeiten zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten lassen auch keine Verringerung der gonorrhoeischen Infektionen in naher Zukunft erwarten. Zur Senkung der Gonorrhoe-erkrankungen, die auch ein soziales, ökonomisches und ein gesundheitspolitisches sowie ethisch-moralisches Problem darstellen, sollte

daher neben der allgemein einsetzenden Besserung der sozialen Verhältnisse auch nach geeigneten prophylaktischen Maßnahmen gesucht werden. Eine hoffnungsversprechende Möglichkeit zur Lösung der genannten Problematik ist in immunprophylaktischen Maßnahmen zu sehen, wie sie auch von einer Experten-Gruppe der WHO gefordert werden.

Die Entwicklung eines spezifischen Impfstoffes könnte unter anderem zur wesentlichen Verbesserung der prophylaktischen Möglichkeiten zur Bekämpfung und Verhütung von Geschlechtskrankheiten dienen(11).

So soll das Ziel dieser Arbeit das Studium der lokalen Immunantwort bei gonorrhöischer Infektion in der uterinen Zervix sein.

Zu diesem Zweck wurden Immunglobulinbestimmungen(IgA, IgG, IgM) mit Hilfe des kontinuierlichen Immundiffusionsverfahrens vor und nach Therapie bei der Gonorrhoe unter Beachtung eventueller Konzentrationsverschiebungen der Immunglobuline durchgeführt. Außerdem wurden diese Untersuchungen nach Abhängigkeit von der Chronizität der Erkrankung bewertet. Dabei interessierte besonders das Auftreten von IgA, welches als hauptsächlicher Träger der lokalen humoralen Immunantwort Beachtung findet.

2. Gonorrhoeische Zervizitis

Die gefaltete Zervikalschleimhaut weist zahlreiche verzweigte Zervixdrüsen auf, die ein zäh-gallertiges, muzinhaltiges Sekret produzieren. Ein daraus bestehender Schleimpfropf füllt das Orificium uteri externum aus und schützt die Gebärmutter natürlicherweise mechanisch und biologisch gegen aufsteigende Infektionen.

Da die Schleimhaut der cervix uteri dem Einfluß der Geschlechtshormone unterliegt, ändert sich ihr histologischer Aufbau und die Zusammensetzung des Zervixmukus entsprechend dem zyklischen Geschehen. Unter Östrogeneinwirkung kommt es zu einer Weiterstellung des Muttermundes und des Zervikalkanals. Die Schleimhaut der Zervix proliferiert und sezerniert vermehrt klaren, dünnflüssigen Schleim. Dagegen führt Progesteron zu einer Engerstellung des Zervikalkanals, die Produktion des Schleimes nimmt ab, und seine Konsistenz wird visköser (18, 38, 82). Nach SCHILL (57) beträgt der durch Sekretion und Transsudation gebildete Zervixmukus in der frühen Follikelphase und in der Corpus luteum-Phase täglich etwa 20 bis 60 mg und etwa 700 mg zur Zeit des Ovulationstermins. Die viskoelastischen Sekrete der Zervix bestehen aus einem halbflüssigen Gel und einer flüssigen Phase, dem Zervixplasma.

Außerdem sind zelluläre Elemente im Zervixmukus enthalten, die aus exfoliierten Zellen, Leukozyten und Zelldetritus bestehen. Das biochemische Substrat der epithelialen Strukturfilamente des Mukusgels besteht aus einem polydispersen System von langen Glykoproteinmolekülen mit starker Verzweigungstendenz (SCHILL, zit. n. GIBBONS). Die Bestandteile des Zervixplasmas sind, neben verschiedenen niedermolekularen Substanzen organischer Natur, hauptsächlich großmolekulare Proteine, Glykoproteine, Enzyme, Polypeptide und in geringen Mengen Glykogen und Keratosulfate. Der Gesamteiweißgehalt des Mukus ist wie die Konsistenz des Zervixschleimes abhängig vom Zyklusgeschehen. So beträgt er präovulatorisch 0,2 % und erreicht mit 3 % in der Corpus luteum-Phase ein Maximum (57).

Immunchemisch sind einige der genannten Makromoleküle im Zervixplasma mit Serumproteinen identisch. Quantitative Unter-

suchungen dieser Proteine vom Serumtyp während des Zyklus konnten deutliche Unterschiede zwischen präovulatorischen und postovulatorischen Mukus aufzeigen, wobei es postovulatorisch unter dem Einfluß von Progesteron zu einem Anstieg der Immunglobuline kommt (SCHILL zit. n. MOGHISSI).

Historische Nachforschungen nach dem Vorkommen der Gonorrhoe gehen bis in die hippokratische Zeit zurück. 1879 gelang es dem Breslauer Arzt Albert Neisser den Gonokokkus als Erreger des Trippers nachzuweisen. Der gramnegative, kaffeebohnenförmige Diplokokkus *Neisseria gonorrhoeae* ist ein Schleimhautparasit, der sich rasenartig auf Epithelien ausbreitet, intra-leukozytär nachweisbar ist aber auch in tiefere Schichten der Epithelien sowie in die Submukosa vordringt.

Die Inkubationszeit der Gonorrhoe beträgt 2 bis 5 Tage. Die Infektion führt zu akut einsetzenden eitrigen Entzündungen der Schleimhaut, wobei zylindrisches und kubisches Epithel empfänglicher ist als geschichtetes Pflasterepithel (18, 31, 38). Durch die zusammenhängende feste Decke des vielschichtigen Plattenepithels sind Vulva, Vagina und Portio der geschlechtsreifen Frau normalerweise vor einer gonorrhoeischen Infektion geschützt. Die Gonokokken können sich zwar vorübergehend in der Scheide aufhalten, ohne dort aber eine Entzündung zu verursachen. Sie gehen nach kurzer Zeit zugrunde. Bei einer akuten Gonorrhoe werden somit vorzugsweise die Schleimhäute der Urethra und vor allem der Cervix uteri befallen, wobei eine spontane Aszension jederzeit möglich ist (38, 22).

Aus versuchstechnischen Gründen und von der Tatsache ausgehend, daß die Gonorrhoe in der Cervix uteri ihre Hauptlokalisation hat, wurde in den vorliegenden Untersuchungen das Zervikovaginalsekret verwendet.

3. Probleme der antibiotischen und chemotherapeutischen Behandlung der Gonorrhoe

Trotz vielfältiger therapeutischer Möglichkeiten konnte bisher kein durchgreifender positiver Einfluß auf die pandemische Ausbreitung der Gonorrhoe erzielt werden.

Die großen Anfangserfolge der Penizillintherapie haben seinerzeit zu der optimistischen Auffassung geführt, daß die Gonorrhoe in einigen Jahren völlig erloschen sein könnte. Man mußte allerdings bald feststellen, daß seit Einführung des Penizillins, auch heute noch Mittel der Wahl, in die Gonorrhoebehandlung (1946/47), die Empfindlichkeit von *Neisseria gonorrhoeae* abgenommen hat, wobei die einzelnen Gonokokkenstämme unterschiedliche Penizillinsensibilität zeigen.

Am 25. September 1976 erschienen im Lancet zwei Mitteilungen über das Auftreten von *Neisseria-gonorrhoe*-Stämme, die selbst durch höchste Penizillindosen nicht abgetötet werden konnten (56).

Mikrobiologische Untersuchungen ergaben, daß diese Stämme β -Laktamase produzierten. Dieses Enzym spaltet den β -Laktamring im Penizillin und in Cephalosporinen, was den völligen Verlust der antibiotischen Aktivität bedeutet. Außer in England, in den USA und auf den Philippinen wurden seitdem auch penizillinasebildende Stämme in Australien, Japan, Korea und Singapur nachgewiesen (56). Die Wirkungsprinzipien der Entstehung und Ausbreitung von penizillinasebildenden Gonokokken dürften Spontanmutationen und Selektionen sein. In der Bundesrepublik Deutschland und in der DDR wurde ein entsprechender Stamm bisher nicht entdeckt (56, 46). Im Jahre 1948 heilten 100000 Einheiten Penizillin noch 100 % gonorrhoeische Urethritiden. Heute genügen nicht einmal mehr 2 Mega IE Penizillin, um jede unkomplizierte Gonorrhoe ausreichend zu behandeln (46). OSOBA und Mitarb. (53) konnten nachweisen, daß auch in Nigeria die Zahl der Stämme mit verminderter Empfindlichkeit auf Penizillin zunimmt. Von 80 Stämmen waren nur 17 % voll empfindlich, 82,5 % herabgesetzt empfindlich und 13 Stämme zeigten nur eine Restempfindlichkeit. Keiner der untersuchten Stämme ließ eine β -Laktamasebildung erkennen. Trotz der Annahme, daß auf Grund subtherapeutischer Penizillin-

dosierungen, die für eine verstärkte Selektion gering sensibler und resistenter Gonokokken vor allem in Südostasien verantwortlich gemacht werden könnten, liegt in den europäischen Ländern ein geringerer Selektionsdruck vor.

Mit dem Auftreten penizillinaseproduzierender Neisseriae gonorrhoeae muß jedoch auch in unseren Bereichen in absehbarer Zeit gerechnet werden. Gegen fast alle anderen Antibiotika und Chemotherapeutika sind heute absolute Resistenzen nachweisbar (46).

4. Mechanismen der Infektabwehr

Den Mechanismen der Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen liegen komplexe Wechselwirkungen zwischen Erreger und Wirtsorganismus zugrunde. Neben Reagibilität des Immunsystems, Alter, Ernährungszustand und endokrinologischen Faktoren, sind sie auch abhängig von der Antigenität und Virulenz des Erregers und der Massivität der Infektion. Nicht nur Immunreaktionen allein sind an der Infektabwehr beteiligt, sondern auch eine Vielzahl von unspezifischen Mechanismen (25, 26).

4.1. Unspezifische Abwehrmechanismen

Durch das Zusammenwirken von Schleimbelag und der Wirkung des Flimmerepithels kann die Schleimhaut mechanisch vor Infektionen geschützt werden. Außerdem können mit dem in das Entzündungsgebiet vermehrt einströmenden Plasma eine Reihe von Substanzen, wie z. B. Properdin, Interferon und Lactoferrin mikrobizid wirksam werden.

Lysozym, ein bakterizides Enzym, ist in zahlreichen Sekreten und in den Granula der Granulozyten und Makrophagen vorhanden. Es greift die Mukopeptide der Zellwand grampositiver Bakterien an, - bei anderen ist es erst nach der Einwirkung von aktiviertem Komplement wirksam (25, 26).

Eine weitere, sehr wirkungsvolle Infektabwehrreaktion ist das phagozytäre System, welches auch ohne Immunvorgänge wirksam werden kann. So ist für viele Keime die Phagozytose gleich-

bedeutend mit ihrem Untergang. Unter den sogenannten Phagozyten werden im allgemeinen die Makrophagen (Monozyten und Histiozyten) von den Mikrophagen (neutrophile Granulozyten) unterschieden. Zwischen beiden Zelltypen bestehen offensichtlich enge Wechselbeziehungen.

Der Phagozytosemechanismus vollzieht sich durch mehrere Teilschritte (Chemotaxis, Opsonisation, Phagozytose) und durch intrazelluläre Mikrobizide mit anschließender Degradation. Gewisse bakterielle Substanzen wirken unmittelbar chemotaktisch. Wesentlich intensiver ist der Effekt jedoch, wenn immunologische Mechanismen beteiligt sind. Eine entscheidende Rolle spielt dabei das Komplementsystem (24).

4.2. Spezifische humorale und lokale Abwehrmechanismen

Der erregerspezifische Schutz erfolgt durch immunologische Reaktionen, den spezifischen Mechanismen der Infektabwehr. Immunität kann lebenslänglich oder auch nur kurzfristig bestehen. Die Zeitdauer und Stärke immunologischer Abwehrreaktionen hängen von der Antigenität des Erregers, der Reagibilität des Wirtsorganismus und von der Dauer und Stärke der Antigenbelastung ab. Weiterhin können örtlich begrenzte Infektionen lokale Immunreaktionen hervorrufen, welche die Erregerinvasion in Grenzen halten. Grundlage dieser spezifischen humoralen Abwehrmechanismen stellen die Immunglobuline dar. Es sind Proteine, die unter Einwirkung von Antigenen (z.B. Bakterien) entstehen und mit diesen spezifisch reagieren. Immunglobuline werden vor allem in der Milz, in Lymphknoten und im Knochenmark synthetisiert. Von hier aus gelangen sie in die allgemeine Zirkulation entweder durch die Blutbahn oder auf dem Lymphwege. Zwischen Intra- und Extravaskularraum besteht ein dynamisches Gleichgewicht entsprechend der Permeabilität der Gefäßwände für die betreffenden Immunglobuline (Ig). Lediglich für das IgA und IgE ist der extravasale Anteil infolge der Produktion in den Schleimhäuten unverhältnismäßig groß (24, 25, 26).

Durch unterschiedliche Gefäßversorgung und eventuelle lokale

Produktion von Immunglobulinen zeigen die einzelnen Organe beziehungsweise Gewebe des extravasalen Pools recht erhebliche Unterschiede.

Außer den durch Plasmazellen gebildeten spezifischen Immunglobulinen werden praktisch bei jeder Infektion auch zellvermittelte Immunreaktionen ausgelöst. Alle bisher genannten Mechanismen treten in vivo in Kooperation auf.

Bei den oben angeführten lokalen Infektionen haben sekretorische Antikörper(AK) eine besondere Funktion.

4.3. Lokale Immunmechanismen

In den letzten 10 Jahren stützten zahlreiche Arbeiten die Tatsache, daß ein lokales humorales Abwehrsystem besteht, welches unabhängig von der systemischen, spezifischen Immunität wirkt(77).

WALSH und CANNON(78) wiesen 1938 tierexperimentell und TERRAHE und RADÜ(67) 1974 beim Menschen nach, daß Antikörper in der Nasenhöhle lokal produziert werden. BRANDTZAEG(5,6) konnte durch mehrere Untersuchungen eine sekretorische Antikörperbildung an den verschiedensten menschlichen Schleimhäuten nachweisen.

In weiteren Studien hinsichtlich der Immunglobulinzusammensetzung der unterschiedlichsten menschlichen Sekrete (Tränenflüssigkeit, Nasensekret u.a.) wurde deutlich, daß die vorherrschende Immunglobulinklasse der Sekrete das IgA ist(24,67,35). Wie alle Immunglobuline ist das IgA ein Protein, welches an vier Polypeptidketten, einem Paar "schwerer" oder H-Ketten und einem Paar "leichter" oder L-Ketten, die durch Disulfidbrücken zusammengehalten werden, besteht.

Die häufigste Form des IgA in den Sekreten ist das sogenannte sekretorische Immunglobulin A (SIgA). TERRAHE und RADÜ(67) identifizierten IgA aus menschlichem Nasenschleim zu 80 % als SIgA und nur 20 % als Serum-IgA.

Das sekretorische IgA besteht im Gegensatz zum Serum-IgA, welches überwiegend in monomerer Form vorliegt, aus zwei IgA Monomeren und in der sekretorischen Komponente(SC), die durch

Disulfidbindungen an die α -Kette gebunden sind(24,39,68). In Plasmazellen,welche in der Lamina propria des Drüsenepithels liegen,wird das SIgA primär als Dimer gebildet. Ebenso ist die sogenannte J-Kette eine weitere Strukturkomponente des SIgA,ein Produkt der Plasmazellen.Die in den Drüsenzellen der Mukosa produzierte SC wirkt als spezifischer Rezeptor für polymeres IgA,wodurch dessen selektiver Transport durch die Epithelschicht ermöglicht wird.Das an die Zellmembran gebundene IgA wird interstitiell in apikaler Richtung transportiert und gelangt durch Pinozytose oder aktiven Transport in das apikale Zytoplasma der Epithelzelle.Auf diesem Wege werden alle Untereinheiten ausgebildet.Aus dem apikalen Zellabschnitt erfolgt der Ausstoß des SIgA ins Drüsenlumen(39).

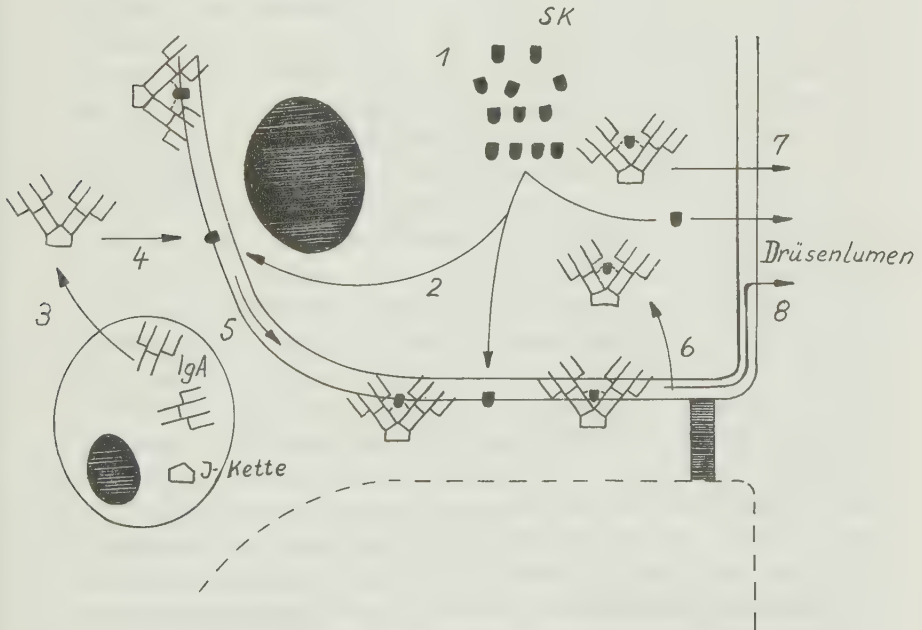


Abb.: Modell über Synthese und Transport von SIgA (nach BRANDTZAEG,6).Die einzelnen Schritte sind 1 bis 8 nummeriert. SK: Sekretorische Komponente

Dem sekretorischen IgA wird eine inaktivierende Wirkung auf Viren und Bakterien sowie auf andere Mikroorganismen zugeschrieben. Die virusneutralisierende Wirkung des IgA läßt sich zum Teil durch einfache Antigen-Antikörper-Bindung erklären. Noch unklare Vorstellungen existieren über den Wirkungsmechanismus des SIgA gegen Bakterien, da natives Serum-IgA und möglicherweise auch SIgA nicht zur Komplementbindung fähig sind, was bei der Lyse von Bakterien eine Rolle spielt. ADINOLFI und Mitarb. (2) beobachteten eine Lyse von Kolibakterien in Gegenwart von SIgA, Lysozym und Komplement. Eine weitere biologische Wirkungsmöglichkeit sieht man in einer agglutinierenden Wirkung des SIgA gegenüber Bakterien. Zusammen mit der Schleimhaut stellt das SIgA somit eine Schutzwirkung gegenüber Bakterien und anderen Makroorganismen dar, die man auch als erste Abwehrschranke bezeichnen kann. Erst nach Überwindung dieser Barriere kommt es zur Invasion von Mikroorganismen in die Mukosa, was zu einer Entzündungsreaktion mit Exsudation von Serumimmunglobulinen und zu einer verstärkten lokalen IgG- und IgM-Synthese führt (24, 39, 23). Das IgG der Sekrete unterscheidet sich nicht vom Serum-IgG und zeigt auch keine Bindungsneigung zur SC. Durch passive Diffusion gelangt es aus dem Serum und zum Teil aus lokalen Plasmazellen in die Sekrete (19, 23, 66). Die physiologische Bedeutung der IgG Antikörper liegt vor allem in der Verhütung von Reinfektionen durch Bakterien und Viren (68).

Das IgM, welches durch Transsudation von Serum-IgM aber auch als lokal produziertes sekretorisches IgM auf den Schleimhäuten zu finden ist, soll vor allem bei selektiven IgA Mangel in den Schleimhäuten verstärkt gebildet werden. Desweiteren wird dem IgM eine gewisse Förderung der Phagozytose zugesprochen (6, 19, 15, 39, 23, 24, 66). Als vorwiegend intravaskuläres Protein wirkt IgM insbesondere einer frühzeitigen hämatogenen Aussaat von Infektionserregern entgegen (68).

4.3.1. Lokale immunologische Abwehrmechanismen der Zervix bei gonorrhöischer Infektion

Die Anwesenheit von Antikörpern im weiblichen Genitaltrakt wird vielerorts beschrieben(72,10,1,74,21).

Nach den bisherigen Ergebnissen wurde deutlich,daß in diesem Bereich die sezernierten Antikörper hauptsächlich der IgA-Klasse angehören.

OGRA und OGRA(in 72)lieferten Beweise für eine lokale Immunantwort durch intravaginale Applikation inaktivierter Polioviren,durch welche die zervikovaginale Antikörperaktivität anstieg.Bei der Untersuchung der Immunglobulinklassen erwies sich,daß der Quotient von IgA : IgG im Zervikovaginalsekret wesentlich höher als der im Serum war,was auf eine eigenständige lokale Immunantwort hinweist(10).

Nur wenige Untersuchungen wurden bisher durchgeführt,die über eine lokale Immunantwort im Zervikovaginalbereich bei gonorrhöischer Infektion Aufschluß geben.1976 untersuchten TAPCHAISRI und SIRISINKA(65)das Zervikalsekret bei Frauen mit gonorrhöischer Infektion,wobei bei über der Hälfte der Probanden IgG und in seltenen Fällen IgM und IgA nachgewiesen werden konnte.

KEARNS(30),WEISS(79)und O'REILLY(52)zeigten,daß Infektionen, die durch Neisseria gonorrhoeae verursacht sind,eine lokale Antikörper-Reaktion hervorrufen.

TRAMONT(71)verifizierte durch indirekte Immunfluoreszens die Stimulierung lokaler Antikörper durch Neisseria gonorrhoeae und dokumentierte gleichzeitig deren Fähigkeit,die Bindung der Gonokokken an Epithelzellen für mindestens 3 Wochen bis 4 Monate zu inhibieren.Sowohl IgG als auch IgA waren beteiligt,wobei IgA vor allem in seiner sekretorischen Form auftrat.KEARNS und Mitarb.(30)demonstrierten ebenfalls die Anwesenheit von lokalen Anti-Gonokokkenantikörpern bei Patienten, die mit Neisseria gonorrhoeae infiziert waren. Durch immunhistologische Untersuchungen bei gonorrhöischer Zervizitis konnten KOCH und Mitarb.(36)bestätigen,daß eine bakterielle Lokalinfection im Bereich der Schleimhäute eine Vermehrung von Ig-bildenden Plasmazellen in der Lamina propria

hervorrufen. Zahlenmäßig dominierten bei ihren Befunderhebungen bei Gonorrhoeinfizierten Patienten die IgA-bildenden Zellen, gefolgt von IgG- und IgM-positiven Zellen.

5. Material und Methode

5.1. Untersuchte Kollektive

Bei 25 weiblichen Patienten mit Gonorrhoe im Alter von 18 bis 25 Jahren wurden im Zeitraum vom 20.05.1978 bis 19.12.1978 zwei Zervikovaginalspülungen durchgeführt.

Die zu untersuchenden Probanden, die die venerologische Sprechstunde der Universitäts-Hautklinik Jena zum Ausschluß einer Geschlechtskrankheit aufsuchten, wurden zunächst ohne Berücksichtigung von Zyklustag, Einnahme von Antikonzeptiva und Dauer der gonorrhoeischen Infektion ausgewählt.

Nach der ersten Spülung und Sicherung der Diagnose Gonorrhoe, erfolgte die medikamentöse Behandlung mit Penicillin, bei einer akuten Infektion mit 4 Millionen IE Jenacillin A[®] i.m. und mit 3 mal 4 Millionen IE Jenacillin A[®] i.m. fraktioniert über drei Tage bei einer chronischen Gonorrhoe. Nach dieser Therapie erfolgte jeweils zyklusgerecht nach etwa 4 Wochen eine zweite Spülung. Patientinnen mit anderen zervikovaginalen Infektionen (Trichomoniasis und Candidiasis) sowie solche mit einer schon früher durchgemachten Geschlechtserkrankung kamen nicht zur Auswertung. Die Diagnose Gonorrhoe und der Ausschluß einer Trichomoniasis und Candidiasis wurde mikroskopisch sowie kulturell gesichert.

Die Anamnesenerhebung erfolgte unter besonderer Berücksichtigung des letzten Zyklustages, der Einnahme von Kontrazeptiva und anderer Medikamente insbesondere Antibiotika. Außerdem wurde ein zweites Kollektiv untersucht, welches sich aus 10 Probanden zusammensetzte, die im Rahmen einer gynäkologischen Sprechstunde (Bezirkskrankenhaus Gera) untersucht wurden.

Bei allen Probanden dieser Kontrollgruppe war weder klinisch noch mikroskopisch oder kulturell eine gonorrhoeische oder andere Zervizitis nachweisbar.

5.2. Gewinnung des Zervikovaginalsekretes

Zervikovaginalsekretionen wurden gewonnen, indem mit 10 ml Phosphatpuffer (pH Wert 7,4) mittels einer Recordspritze und eines ihr aufsitzenden Katheterschlauches von 15 cm Länge mehrere Male die Zervix und Vagina gespült wurden (5 bis 8 mal). Vor der Zervikovaginalspülung wurde ein Spekulum eingesetzt und während der Spülung öfters etwas zurückgezogen. So konnten der Vaginalschleim und das Zervikalsekret unter Sicht gründlich aspiriert werden. Durch leichtes Anheben des Spekulum kam es zu keinem Verlust der Spülflüssigkeit. Die erhaltene Spülflüssigkeit wurde bei 3000 Umdrehungen pro Minute 20 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde mit 0,01 mg einer 0,1 prozentigen Natriumazidlösung (NaN_3) als Stabilisator versehen und mit Hilfe einer Vakuumpumpe Typ VE_3 und Kollodiumhülsen (SM 13200, Sartorius Membranfilter, Göttingen) auf ein Zehntel der gewonnenen Spülflüssigkeit eingeengt (10 ml auf 1 ml). Die dialysierten Proben wurden bei minus 20°C bis zur weiteren Aufarbeitung aufbewahrt. Unmittelbar vor der quantitativen Bestimmung des Gesamteiweißes und der Immunglobuline wurden die einzelnen Proben aufgetaut und nochmals bei 3000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten zentrifugiert.

5.3. Protein - und Immunglobulinbestimmung

Zur Auswertung kamen nur Proben ohne Blutbeimengungen oder Trübung.

Der Gesamteiweißgehalt in den gewonnenen Zervikovaginalsekreten wurde nach DAB 7 (12) bestimmt. Nach Zugabe von 2,5 ml Sulfosalizylsäurenatriumchlorid RL (Reaktionslösung) auf 0,2 ml Probenflüssigkeit kommt es zur Eiweißfällung und Trübung. Die Intensität der Trübung wurde bei einer Wellenlänge von 410 nm photometrisch gemessen und danach der Eiweißgehalt nach Eichkurve bestimmt. Zur quantitativen Bestimmung der Immunglobuline wurde das kontinuierliche Elektroimmunodiffusionsverfahren nach LAURELL (40), modifiziert nach ABEL (1)

und in der Anwendung von Hartmann und Mitarb.(20)beschrieben,durchgeföhrt.Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß hierbei auch geringe Proteinmengen bestimmt werden können, indem bestimmte Mengen der zu untersuchenden Flüssigkeitsproben aus geeichten Glaskapillaren kontinuierlich auf mit monospezifischen Antisera(Firmen SEVAC,Prag bzw.SIVIN,Berlin) getränkte Zelluloseazetatfolie,die einem Gleichspannungsfeld ausgesetzt sind,aufgetragen werden.

Die Proteine wandern im elektrischen Feld anodenwärts und bilden mit dem monospezifischen Antiserum Präzipitate,die nach der Entfernung der nicht präzipitierten Eiweißkörper durch Proteinfarbstoff(Amidoschwarz)angefärbt werden.

Die Gehaltsbestimmung der Prüflösungen erfolgte durch Auswertung der Präzipitate im Vergleich mit Verdünnungen der Standards o.g.Firmen(IgG:1:500,1:1000,1:2000;IgA:1:25,1:500,1:1000;IgM:1:125,1:250,1:500).

Die kontinuierliche Elektroimmunodiffusion wurde in einer Diffusionskammer durchgeföhrt,die es ermöglicht,daß die zu bestimmenden Prüflösungen aus den Kapillaren senkrecht auf die antiserumhaltigen Zelluloseazetatfolien aufgetragen werden.

Reagenzien und apparative Ausrüstung:

- 1.Zelluloseazetatfolien(Format 70 x 120)
- 2.Puffer,pH Wert 9,0
 - 20,0 g Trispuffer(Trishydroxymethylaminomethan)
 - 2,8 g Äthylendiamintetraessigsäure-Na₂
 - 1,6 g Borsäure
 - 40,0 g Polyäthylenglykol(MG 6000)/l dest.Wasser
- 3.Antiserumhaltiger Puffer:
 - 0,1 - 0,2 g Antihuman IgG
 - und 3,8 ml Puffer(2)
- 4.Geeichte plangeschliffene Kapillaren
- 5.Elektroimmunodiffusionskammer

Ausführung:

1. Die Zelluloseazetatfolie wird mit antiserumhaltigen Puffer getränkt und nach einer Einwirkungszeit von 3 min. zwischen Fließpapier leicht abgedrückt.
2. Die vorbereitete Folie wird waagrecht in die Trennkammer gespannt und durch Strombrücken mit dem Elektrodenpuffer leitend verbunden.
3. Nach einer Vorlaufszeit von 5 min. bei 0,4 mA/cm werden die mit den Prüflösungen genau auf 10 l aufgefüllten Kapillaren senkrecht auf die Folie gesetzt, indem die Kapillaren in die Präzisionsbohrung des Deckels eingeführt werden.
4. Die Prüflösung diffundiert langsam in die antiserumhaltige Folie, wobei gleichzeitig eine Wanderung des Proteins zur Anode und nachfolgend eine Präzipitation einsetzt.
5. Die nicht präzipitierten Präparate werden aus der Folie herausgelöst, indem diese über 10 min. in 0,9 prozentiger NaCl-Lösung geschwenkt werden.
6. Die Färbung der Präzipitate erfolgt über 5 min. in einer Amidoschwarz-10-B-Lösung, in Methanol-Eisessig(9:1) gelöst.
7. Nach der Entfärbung mit 2 prozentiger Essigsäure und Wasserspülung, werden die Höhen der raketenförmigen Präzipitate gemessen, dann auf halblogarithmischem Papier eine Eichkurve gezeichnet und damit die Proteinkonzentrationen der Prüflösungen ermittelt. Die Eichkurve wurde aus den Werten der auf jeder Folie mitlaufenden Standards erhalten. Die Messung der Präzipitathöhe erfolgte mit Hilfe einer Objektmeßplatte bis auf 0,1 nm Genauigkeit.

6. Statistische Bearbeitung

Für alle Stichproben wurde der Mittelwert($\bar{x}$) und die Standardabweichung(s) ermittelt. Zur Signifikanzberechnung der Immunglobulinkonzentrationen und der des Gesamteiweißes wurde der t-Test nach STUDENT für verbundene und unverbundene Stichproben auf einem Tischrechner, Hewlett Packard 9820 A, durchgeführt.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug für alle Tests $p < 0,05$. Da die Meßwerte vorliegender Stichproben nicht exakt normal verteilt sind und ihre Varianzen nicht streng vergleichbar waren, wurden zur Absicherung der Signifikanzprüfung noch parameterfreie Testverfahren nach WILCOXON und nach MANN-WHITNEY durchgeführt. Letztgenannte Testverfahren ergaben jedoch keine nennenswerten Abweichungen in der Signifikanzberechnung gegenüber den mit Hilfe des t-Testes erhobenen Ergebnissen, so daß sie nicht gesondert aufgeführt wurden.

7. Ergebnisse

7.1. Gesamtprotein- und Immunglobulinbestimmungen im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor und nach Therapie sowie bei einer Kontrollgruppe

Bei Betrachtung der einzelnen absoluten Konzentrationen des Gesamtproteins (GP) und der Immunglobuline IgA, IgG und IgM bei gonorrhöischer Infektion, nach Behandlung dieser Infektion und bei einer Kontrollgruppe (Tab. 1), fällt eine große individuelle Schwankungsbreite auf. Die GP-Werte von 25 Frauen reichen in der Untersuchungsgruppe vor Therapie der Gonorrhoe von 12 bis 174 mg/l, die IgA-Konzentration von 0,1 bis 5,4 mg/l und die der IgG von 1,1 bis 10,0 mg/l.

Tab.1 Einzelwerte des Gesamtproteins(GP) und der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervititis vor und nach Therapie sowie bei einer Kontrollgruppe(mg/l)

Patient Nr.	vor Therapie				nach Therapie				Kontrollgruppe			
	GP	IgA	IgG	IgM	GP	IgA	IgG	IgM	GP	IgA	IgG	IgM
1	156	5,40	2,22	0,95	74	1,80	3,14	0,90	22	0,83	2,16	0,36
2	49	1,47	4,70	0	24	0,70	2,80	0	27	0,76	2,82	0,46
3	94	2,60	6,00	0	21	1,45	2,00	0	32	1,16	3,00	0,81
4	27	0,10	3,60	0	29	0,18	8,22	0	12	0,48	1,31	0
5	12	0,35	1,66	0	16	0,24	0,34	0	11	0,53	1,30	0
6	63	4,54	10,00	0,48	10	0,45	0,50	0,35	40	1,30	2,84	0,20
7	13	0,10	1,20	0	10	0,18	0	0	35	0,60	2,60	0,40
8	49	0,55	4,36	0,20	16	0,17	4,81	0	40	0,92	3,52	0,60
9	14	0,66	0	0	14	0,35	3,96	0	30	0,71	2,55	0,20
10	44	1,35	5,08	0,53	13	1,30	1,64	0,44	30	0,72	2,51	0,10
11	42	1,35	4,00	0,53	11	0,30	2,32	0				
12	11	0,25	3,22	0	10	0,27	0,80	0				
13	13	0,14	1,72	0	45	0,28	4,20	0				
14	20	0,95	2,72	0	18	0,75	1,90	0				
15	174	4,65	5,00	0,48	56	1,17	3,25	0,28				
16	33	1,10	4,06	0	14	0,77	1,38	0,38				
17	18	0,45	1,14	0	18	0,28	0,90	0				
18	91	5,25	4,30	0,48	16	0,17	2,30	0,52				
19	40	0,92	3,06	0,40	71	1,27	4,17	0,48				
20	170	3,98	5,00	0,37	94	2,06	1,90	0,40				
21	26	1,34	4,08	0,53	30	1,34	3,68	0,48				
22	13	0,70	3,60	0,48	12	0,39	1,90	0,48				
23	94	3,04	2,84	0,52	99	2,70	3,45	0,52				
24	40	1,64	7,80	0	81	2,52	4,72	0				
25	33	2,48	6,00	0,55	7	0,35	2,90	0				

IgM konnte nur bei 13 Patienten nachgewiesen werden mit Konzentrationswerten von 0,20 bis 0,95 mg/l.

Die quantitativen Schwankungen der einzelnen Meßwerte sind ebenso deutlich in der Patientengruppe nach Therapie der gonorrhoeischen Zervizitis wie bei der Kontrollgruppe, - liegen jedoch in ihren Konzentrationen zum größten Teil wesentlich niedriger gegenüber gonorrhoeinfizierten Probandengruppe. Bei 17 von 25 absoluten Einzel-IgA-Werten (68 %) zeigt sich eine Abnahme der Konzentration nach Behandlung der Gonorrhoe, bei 5 (20 %) eine geringe Zunahme und bei 3 IgA-Werten (12 %) ist keine Differenz zwischen den Konzentrationen vor und nach Therapie zu verzeichnen. Ähnlich sind die Verhältnisse bei den IgG-Werten. Hier liegen 72 % der Meßwerte bei gonorrhoeischer Infektion deutlich höher als nach Therapie (Tab. 2 und 3).

Tab.2 Differenzen der Ig bei gonorrhöischer Zervizitis vor und nach Therapie in mg/l sowie die der Relativprozentwerte bezogen auf GP

$\frac{n_1}{n_2}$	absolute Werte			Relativprozent-Werte		
	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
1/2	-3,6	+0,9	± 0	-1,1	+2,8	+0,6
2/2	-0,8	-1,9	± 0	-0,1	+2,0	± 0
3/2	-1,2	-4,0	± 0	+4,1	+3,1	± 0
4/2	+0,1	+4,6	± 0	+0,2	+15,0	± 0
5/2	-0,1	-1,3	± 0	-1,4	-11,0	± 0
6/2	-4,0	-9,5	-0,2	-2,7	-10,9	+2,7
7/2	+0,1	-1,2	± 0	+1,0	- 9,2	± 0
8/2	-0,4	+0,4	-0,2	± 0	+21,1	-0,4
9/2	-0,3	+4,0	± 0	-1,7	+27,5	± 0
10/2	± 0	-3,5	-0,1	+6,9	+1,1	+2,2
11/2	-1,0	-1,7	-0,3	-1,1	+11,5	-0,8
12/2	± 0	-2,4	± 0	+0,4	-21,2	± 0
13/2	+0,1	+2,5	± 0	-0,5	-3,9	± 0
14/2	-0,2	-0,8	± 0	-0,6	-3,1	± 0
15/2	-3,4	-1,8	-0,2	-0,6	-0,7	+0,3
16/2	-0,3	-2,6	+0,4	+2,2	-2,5	+2,7
17/2	-0,2	-0,2	± 0	-0,9	-1,3	± 0
18/2	-5,0	-2,0	± 0	-4,7	+9,7	+2,7
19/2	+0,3	+1,1	+0,1	-0,5	-1,7	-0,3
20/2	-1,9	-3,1	± 0	-0,2	-0,9	+0,2
21/2	± 0	-0,4	± 0	-0,7	-3,4	-0,4
22/2	-0,3	-1,7	± 0	-1,1	-11,9	+0,3
23/2	-0,3	+0,6	± 0	-1,1	+0,5	± 0
24/2	+0,9	-3,1	± 0	-1,0	-13,7	± 0
25/2	-2,1	-4,1	± 0	-2,5	+23,2	-1,6

n_1 = Patienten vor Therapie

n_2 = Patienten nach Therapie

- = $n_1 > n_2$

+ = $n_1 < n_2$

Tab.3 Differenzbewertung der einzelnen Immunglobulin-
konzentrationen im Zervikovaginalsekret nach
Therapie einer gonorrhoeischen Zervizitis

	IgA		IgG		IgM	
	abs. %		abs. %		abs. %	
abnehmende Tendenz	17	18	18	14	5	5
zunehmende Tendenz	5	6	7	11	2	8
keine Differenz	3	1	0	0	18	12

abs. = absolute Werte

% = Relativprozente bezogen auf
Gesamtprotein

In Tabelle 4 werden die einzelnen Ig-Konzentrationen nochmals in Relativ-% bezogen auf den GP-Gehalt angegeben.

Tab.4 Einzelwerte der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor und nach Therapie sowie bei einer Kontrollgruppe(Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein)

Nr.	vor Therapie			nach Therapie			Kontrollgruppe		
	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
1	3,46	1,42	0,60	2,43	4,24	1,21	3,84	11,82	1,63
2	3,00	9,59	0	2,91	11,66	0	2,81	10,37	1,70
3	2,76	6,38	0	6,90	9,52	0	3,52	9,37	2,53
4	0,37	13,33	0	0,62	28,34	0	4,00	10,80	0
5	2,91	13,83	0	1,50	2,12	0	4,83	11,75	0
6	7,20	15,87	0,76	4,50	5,00	3,50	3,25	7,00	0,33
7	0,76	9,23	0	1,80	0	0	1,70	7,41	0,51
8	1,12	8,89	0,40	1,06	30,00	0	2,24	9,00	1,05
9	4,28	0,70	0	2,50	28,20	0	2,40	8,32	0,40
10	3,06	11,54	1,20	11,00	12,60	3,38	2,46	8,34	0,23
11	3,21	9,52	0,83	2,12	21,00	0			
12	2,27	29,21	0	2,70	8,00	0			
13	1,07	13,23	0	0,62	9,33	0			
14	4,75	13,60	0	4,16	10,55	0			
15	2,67	2,81	0,21	2,08	2,08	0,50			
16	3,33	12,30	0	5,50	9,85	2,71			
17	2,50	6,33	0	1,55	5,00	0			
18	5,76	4,72	0,52	1,06	14,37	3,25			
19	2,30	7,65	1,00	1,78	5,87	0,67			
20	2,34	2,94	0,21	2,19	2,02	0,42			
21	5,15	15,69	2,00	4,46	12,26	1,60			
22	5,38	27,69	3,69	3,25	15,83	4,00			
23	3,23	3,02	0,55	2,12	3,48	0,52			
24	4,10	19,50	0	3,11	5,82	0			
25	7,51	18,18	1,66	5,00	41,42	0			

Die durchschnittlichen absoluten GP-, IgA- und IgG Werte (Tab.5 und Abb.1 und 2) zeigen bei allen Parametern signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen der untersuchten Gruppe vor Therapie und nach Therapie einer gonorrhöischen Zervizitis.

Tab.5 Mittlere Konzentration des Gesamtproteins (GP) und der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor und nach Therapie (mg/l)

	n	vor Therapie			n	nach Therapie			p
		$\bar{x}$	$\pm$	s		$\bar{x}$	$\pm$	s	
GP	25	53,56	$\pm$	49,45	25	32,36	$\pm$	28,90	$p < 0,05$
IgA	25	1,81	$\pm$	1,70	25	0,89	$\pm$	0,76	$p < 0,01$
IgG	25	3,89	$\pm$	2,17	25	2,77	$\pm$	1,70	$p < 0,05$

n = Anzahl der Patienten

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

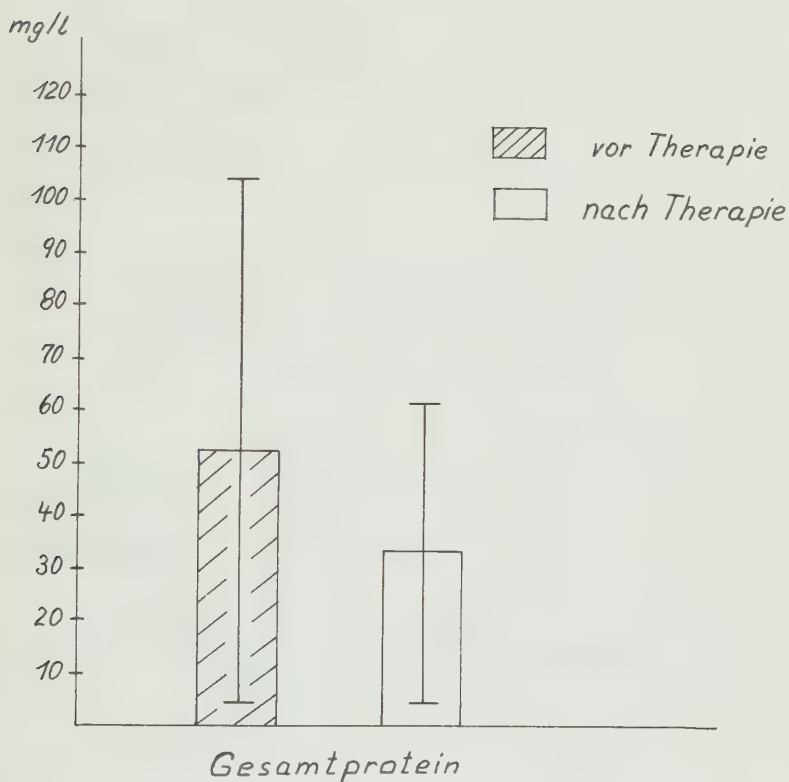


Abb.1 Mittlere Konzentration des Gesamtproteins im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor und nach Therapie(mg/l)

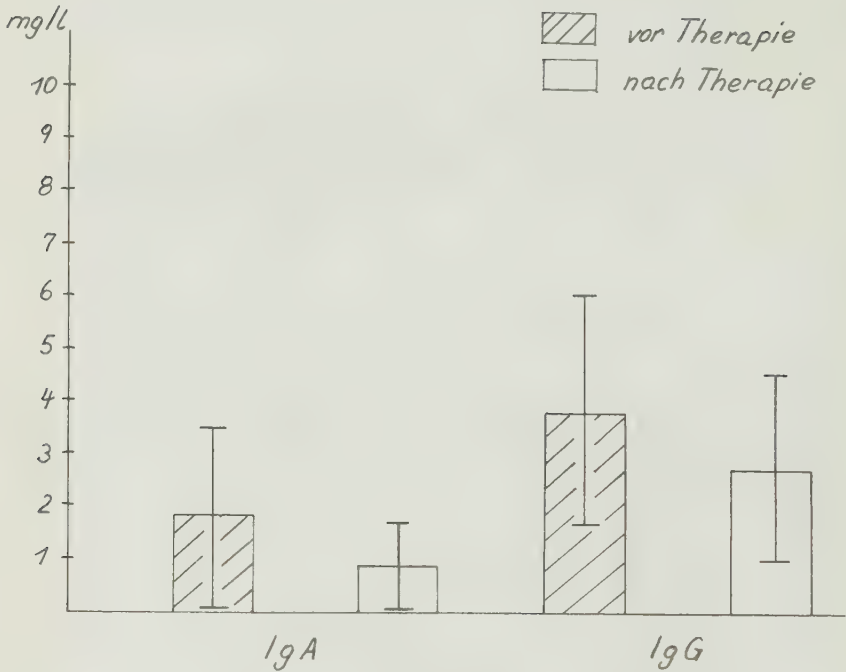


Abb.2 Mittlere Konzentration der Immunglobuline IgA und IgG im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor und nach Therapie(mg/l)

Dabei fällt auf, daß besonders deutlich die Konzentrationen der IgA-Werte differieren ($p < 0,01$). Da der IgM-Gehalt nur teilweise und hier nur in Spuren vorliegt, wurde auf die Darstellung mit statistischer Bearbeitung der mittleren Konzentrationen vor und nach Therapie verzichtet. Aus Tabelle 6 wird jedoch ersichtlich, daß sich weder bei der Berechnung der IgM-Mittelwerte aus den nachweisbaren IgM-Konzentrationen noch aus denen aller 25 Probanden eine wesentliche Differenz zwischen der Gruppe vor Therapie und nach Therapie der gonorrhoeischen Infektion besteht.

Teb.6 Mittlere Konzentration aller IgM-Werte sowie der meßbaren IgM-Konzentrationen bei Patienten mit gonorrhoeischer Zervizitis vor und nach Therapie sowie bei einer Kontrollgruppe (mg/l)

	n	n *	$\bar{x}$ von n	$\bar{x}$ von n *
vor Therapie	25	13	0,25	0,5
nach Therapie	25	11	0,20	0,5
Kontrollgruppe	10	8	0,31	0,4

n = Anzahl aller Probanden

n* = Anzahl der Probanden, bei denen IgM meßbar war (IgM > 0,1 mg/l)

$\bar{x}$ = Mittelwert

Die mittleren prozentualen Anteile der Immunglobuline bezogen auf GP vor Therapie und nach Therapie sind in Tabelle 7 und Abbildung 3 aufgeführt. Auch hier liegen die IgA- und IgG Konzentrationen in der Gruppe nach Behandlung der Gonorrhoe niedriger, sind aber statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

Tab.7 Mittlere Konzentration der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor und nach Therapie(Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein)

	n	vor Therapie $\bar{x} \pm s$	n	nach Therapie $\bar{x} \pm s$	p
IgA	25	3,38 $\pm$ 1,82	25	2,96 $\pm$ 2,10	p > 0,05
IgG	25	11,08 $\pm$ 7,32	25	10,52 $\pm$ 8,47	p > 0,05

n = Anzahl der Patienten

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

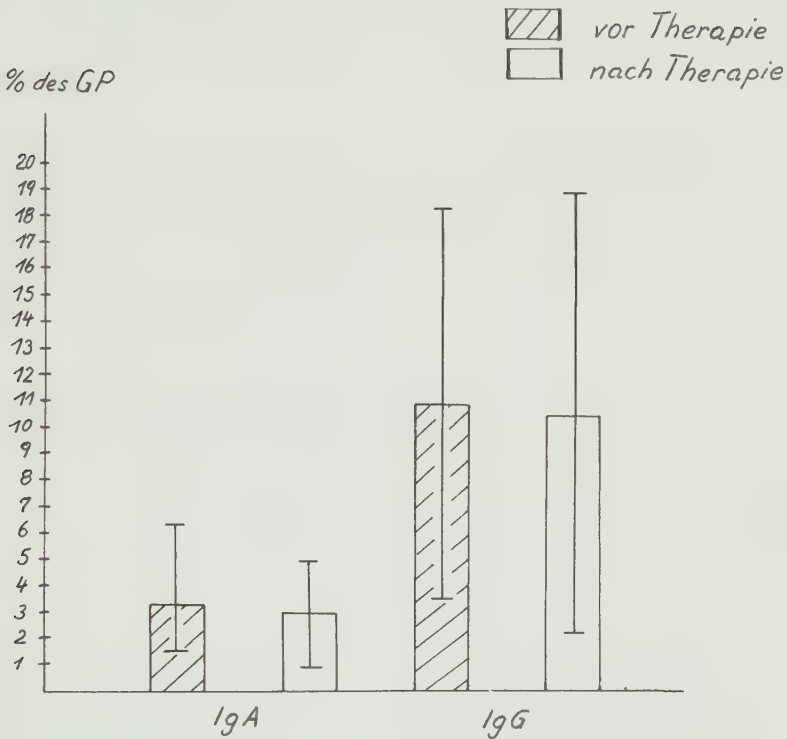


Abb.3 Mittlere Konzentration der Immunglobuline IgA und IgG bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor und nach Therapie(Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein)

Stellt man die Ergebnisse der absoluten mittleren Konzentrationen des GP-Gehaltes und der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret von Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis denen von 10 Kontrollpersonen gegenüber(Tab.8),so fallen ebenfalls die wesentlich höheren GP-,IgA-und

IgG-Konzentrationen in der Gruppe von Probanden mit gonorrhöischer Zervizitis vor Therapie auf. Signifikante Unterschiede lassen sich jedoch bei allen drei Parametern nicht nachweisen ($p > 0,05$).

Tab.8 Mittlere Konzentration des Gesamtproteins (GP) und der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor Therapie sowie bei einer Kontrollgruppe (mg/l)

	n_1	vor Therapie $\bar{x} \pm s$	n_2	Kontrollgruppe $\bar{x} \pm s$	p
GP	25	53,56 $\pm$ 49,45	10	27,90 $\pm$ 10,23	$p > 0,05$
IgA	25	1,81 $\pm$ 1,70	10	0,80 $\pm$ 0,26	$p > 0,05$
IgG	25	3,89 $\pm$ 2,17	10	2,50 $\pm$ 0,71	$p > 0,05$

n_1 = Anzahl der Patienten

n_2 = Anzahl der Kontrollpersonen

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die prozentualen Mittelwertkonzentrationen (bezogen auf GP) der Immunglobuline IgA und IgG und die der Kontrollgruppe vor Therapie werden in Tabelle 9 dargestellt und zeigen ähnlich wie bei den absoluten Werten Konzentrationsunterschiede im Sinne einer Abnahme nach Behandlung der gonorrhöischen Infektion, -ergeben aber keine statistisch signifikanten Differenzen ($p > 0,05$).

Tab.9 Mittlere Konzentration der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor Therapie sowie bei einer Kontrollgruppe (Relativ-% bezogen auf Gesam protein)

	n_1	vor Therapie $\bar{x} \pm s$	n_2	Kontrollgruppe $\bar{x} \pm s$	p
IgA	25	$3,38 \pm 1,82$	10	$3,10 \pm 0,95$	$p > 0,05$
IgG	25	$11,08 \pm 7,32$	10	$9,42 \pm 1,73$	$p > 0,05$

n_1 = Anzahl der Patienten

n_2 = Anzahl der Kontrollpersonen

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Bei der Gegenüberstellung der untersuchten Gruppe nach Therapie einer Gonorrhoe und der Kontrollgruppe (Tab.10) differieren die mittleren Konzentrationen der GP, IgA und IgG kaum voneinander ($p > 0,05$).

Tab.10 Mittlere Konzentration des Gesamtproteins(GP) und der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis nach Therapie sowie bei einer Kontrollgruppe(mg/l)

	n_1	nach Therapie $\bar{x} \pm s$	n_2	Kontrollgruppe $\bar{x} \pm s$	p
GP	25	32,36 $\pm$ 28,90	10	27,90 $\pm$ 10,23	p > 0,05
IgA	25	0,89 $\pm$ 0,76	10	0,80 $\pm$ 0,26	p > 0,05
IgG	25	2,77 $\pm$ 1,79	10	2,50 $\pm$ 0,71	p > 0,05

n_1 = Anzahl der Patienten

n_2 = Anzahl der Kontrollgruppe

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

In Tabelle 11 wird bei der Aufstellung der mittleren Konzentrationen der Immunglobuline IgA und IgG,bezogen auf GP nach Therapie und der Kontrollgruppe,sogar eine leichte Erhöhung des IgA-Wertes der Kontrollgruppe ersichtlich(p > 0,05).

Tab.11 Mittlere Konzentration der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis nach Therapie sowie bei einer Kontrollgruppe(Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein)

	n_1	nach Therapie $\bar{x} \pm s$	n_2	Kontrollgruppe $\bar{x} \pm s$	p
IgA	25	2,96 $\pm$ 2,10	10	3,10 $\pm$ 0,95	p > 0,05
IgG	25	10,52 $\pm$ 8,47	10	9,42 $\pm$ 1,73	p > 0,05

n_1 = Anzahl der Patienten

n_2 = Anzahl der Kontrollgruppe

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

7.2. Gesamtprotein-und Immunglobulinbestimmung im Zervikovaginalsekret in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad

Von 25 Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis wurden 11 mit akuter Infektion 14 mit chronischer Gonorrhöeinfektion gegenübergestellt. Bei Betrachtung der absoluten Einzelkonzentrationen des GP, IgA- und IgG-Gehaltes vor der Therapie der Gonorrhöe (Tab. 12) fällt schon eine beträchtliche Differenz zwischen den beiden Vergleichsgruppen auf. Besonders deutlich zeigt sich die höhere Konzentration der GP und der IgA in der Gruppe chronisch infizierter Patienten.

Tab. 12 Einzelwerte des Gesamtproteins (GP) und der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei gonorrhöischer Zervizitis vor Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad (mg/l)

Nr.	akute Infektion				Nr.	chronische Infektion			
	GP	IgA	IgG	IgM		GP	IgA	IgG	IgM
1	27	0,10	3,60	0	1	156	5,40	2,22	0,95
2	63	4,54	10,00	0,48	2	49	1,47	4,70	0
3	13	0,10	1,20	0	3	94	2,60	6,00	0
4	49	0,55	4,36	0,20	4	12	0,35	1,66	0
5	14	0,66	0	0	5	42	1,35	4,00	0,35
6	44	1,35	5,08	0,53	6	20	0,95	2,72	0
7	11	0,25	3,22	0	7	174	4,65	5,00	0,48
8	13	0,14	1,72	0	8	18	0,45	1,14	0
9	33	1,10	4,06	0	9	91	5,25	4,30	0,48
10	26	1,34	4,08	0,52	10	40	0,92	3,06	0,40
11	40	1,64	7,80	0	11	170	3,98	5,00	0,37
					12	13	0,70	3,60	0,48
					13	94	3,04	2,84	0,52
					14	33	2,48	6,00	0,55

Verdeutlicht wird dieser Unterschied in der Tabelle 13 und Abbildung 4 und 5 in welchen die mittleren Konzentrationen der GP, IgA und IgG angegeben sind. Der GP- und IgA-Gehalt liegt hier signifikant höher ($p < 0,05$) in der Gruppe der chronisch infizierten Probanden vor der Behandlung. Ein nicht signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) kann hingegen bei der Immunglobulinklasse IgG festgestellt werden, wobei auffällt, daß sogar ein gering höherer Wert in der Gruppe akut infizierter Patienten vorliegt.

Tab. 13 Mittlere Konzentration des Gesamtproteins (GP) und der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad (mg/l)

	n	akute Infektion $\bar{x} \pm s$	n	chronische Infektion $\bar{x} \pm s$	p
GP	11	30,27 $\pm$ 17,24	14	71,86 $\pm$ 58,88	$p < 0,05$
IgA	11	1,07 $\pm$ 1,28	14	2,40 $\pm$ 1,80	$p < 0,05$
IgG	11	4,10 $\pm$ 2,85	14	3,73 $\pm$ 1,53	$p > 0,05$

n = Anzahl der Patienten

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

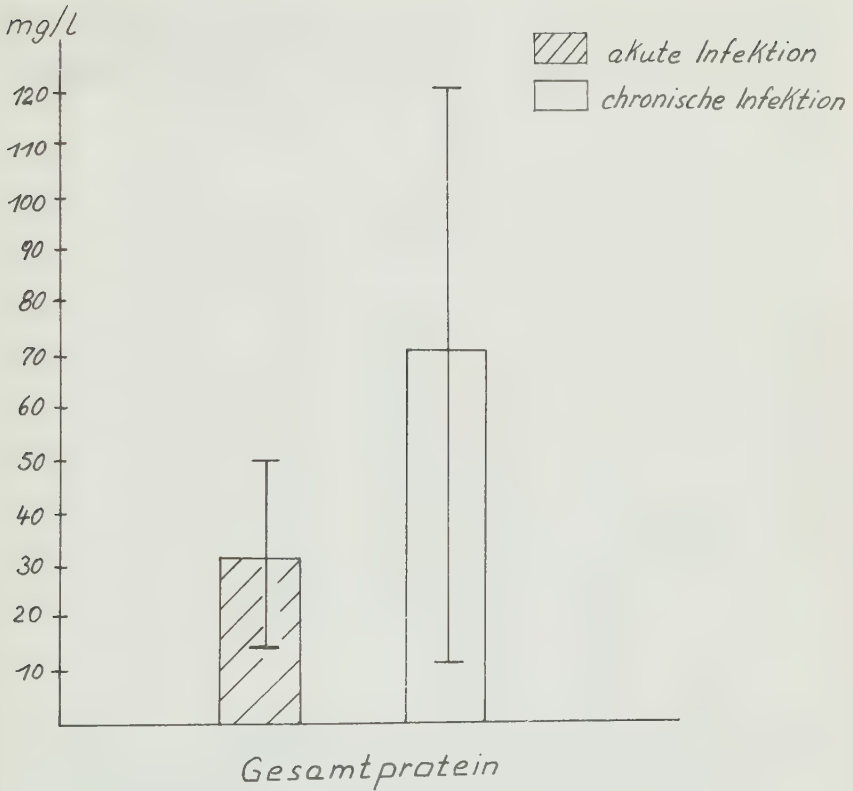


Abb.4 Mittlere Konzentration des Gesamtproteins im Zerviko-
vaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zer-
vizitis vor Therapie in Abhängigkeit vom Akuitäts-
grad(mg/l)

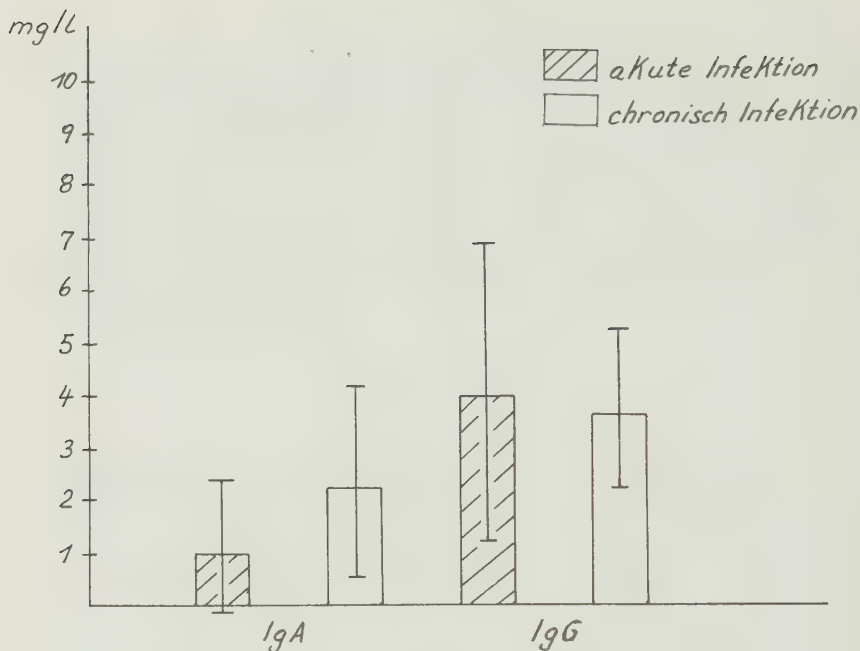


Abb.5 Mittlere Konzentration der Immunglobuline IgA und IgG im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(mg/l)

Der Tabelle 14 und 15 sowie der Abbildung 6 sind die Einzelwerte und mittleren Konzentrationen der Immunglobuline IgA und IgG in Relativ-%,bezogen auf GP,zu entnehmen. Nicht signifikant,aber sichtlich höher liegt auch hier der IgA-Wert bei chronisch infizierten Probanden und der niedrigere IgG-Wert vor($p > 0,05$).

Tab.14 Einzelwerte der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei gonorrhöischer Zervizitis vor Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein)

Nr.	akute Infektion			Nr.	chronische Infektion		
	IgA	IgG	IgM		IgA	IgG	IgM
1	0,37	13,33	0	1	3,46	1,42	0,60
2	7,20	15,87	0,76	2	3,00	9,59	0
3	0,76	9,28	0	3	2,76	6,38	0
4	1,12	8,89	0,40	4	2,91	13,83	0
5	4,28	0,70	0	5	3,21	9,52	0,83
6	3,06	11,54	1,20	6	4,75	13,60	0
7	2,27	29,21	0	7	2,67	2,81	0,21
8	1,07	13,23	0	8	2,50	6,33	0
9	3,33	12,30	0	9	5,76	4,72	0,52
10	5,15	15,69	2,00	10	2,30	7,65	1,00
11	4,10	19,50	0	11	2,34	2,94	0,21
				12	5,38	27,69	3,69
				13	3,23	3,02	0,55
				14	7,51	18,18	1,66

Tab.15 Mittlere Konzentration der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein)

	n	akute Infektion	n	chronische Infektion	p
		$\bar{x} \pm s$		$\bar{x} \pm s$	
IgA	11	$2,97 \pm 2,11$	14	$3,70 \pm 1,56$	$p > 0,05$
IgG	11	$13,59 \pm 7,08$	14	$9,12 \pm 7,24$	$p > 0,05$

n = Anzahl der Patienten

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

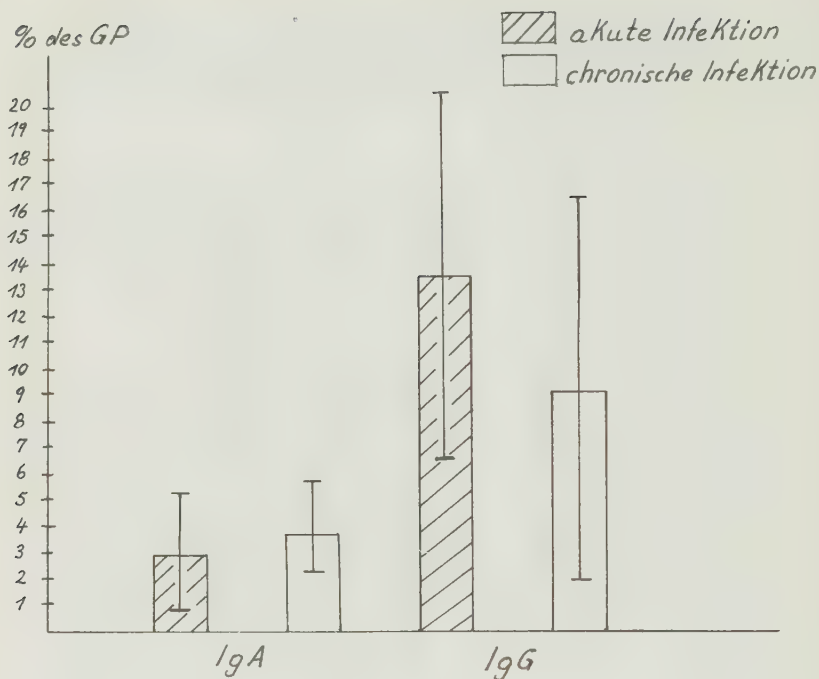


Abb.6 Mittlere Konzentration der Immunglobuline IgA und IgG im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis vor Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein)

Vergleicht man die Einzelkonzentrationen und mittleren Konzentrationen der genannten Parameter in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad nach Therapie der gonorrhöischen Zervizitis (Tab.16 und 17 sowie Abb.7 und 8),so lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen akuter und chronischer Infektion erkennen($p > 0,05$).Der GP-und IgA-Spiegel liegt augenscheinlich etwas niedriger($p > 0,05$)in der Patientengruppe mit behandelter akuter Infektion,wohingegen die IgG-Konzentration gering höher liegt in dieser Vergleichsgruppe($p > 0,05$).

Tab.16 Einzelwerte des Gesamtproteins(GP)und der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei gonorrhöischer Zervizitis nach Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(mg/l)

Nr.	akute Infektion				Nr.	chronische Infektion			
	GP	IgA	IgG	IgM		GP	IgA	IgG	IgM
1	29	0,18	8,22	0	1	74	1,80	3,14	0,90
2	10	0,45	0,50	0,35	2	24	0,70	2,80	0
3	10	0,18	0	0	3	21	1,45	2,00	0
4	16	0,17	4,81	0	4	16	0,24	0,34	0
5	14	0,35	3,96	0	5	11	0,30	2,32	0
6	13	1,30	1,64	0,44	6	18	0,75	1,90	0
7	10	0,27	0,80	0	7	56	1,17	3,25	0,28
8	45	0,28	4,20	0	8	18	0,28	0,90	0
9	14	0,77	1,38	0,38	9	16	0,17	2,30	0,52
10	30	1,34	3,68	0,48	10	71	1,27	4,17	0,48
11	81	2,52	4,72	0	11	94	2,06	1,90	0,40
					12	12	1,39	3,45	0,40
					13	99	2,70	1,90	0,52
					14	7	0,35	2,90	0

Tab.17 Mittlere Konzentration des Gesamtproteins(GP)und der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis nach Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(mg/l)

	n	akute Infektion	n	chronische Infektion	p
		$\bar{x} \pm s$		$\bar{x} \pm s$	
GP	11	24,73 $\pm$ 21,24	14	38,35 $\pm$ 33,03	p > 0,05
IgA	11	0,71 $\pm$ 0,73	14	1,04 $\pm$ 0,78	p > 0,05
IgG	11	3,08 $\pm$ 2,46	14	2,37 $\pm$ 1,01	p > 0,05

n = Anzahl der Patienten

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

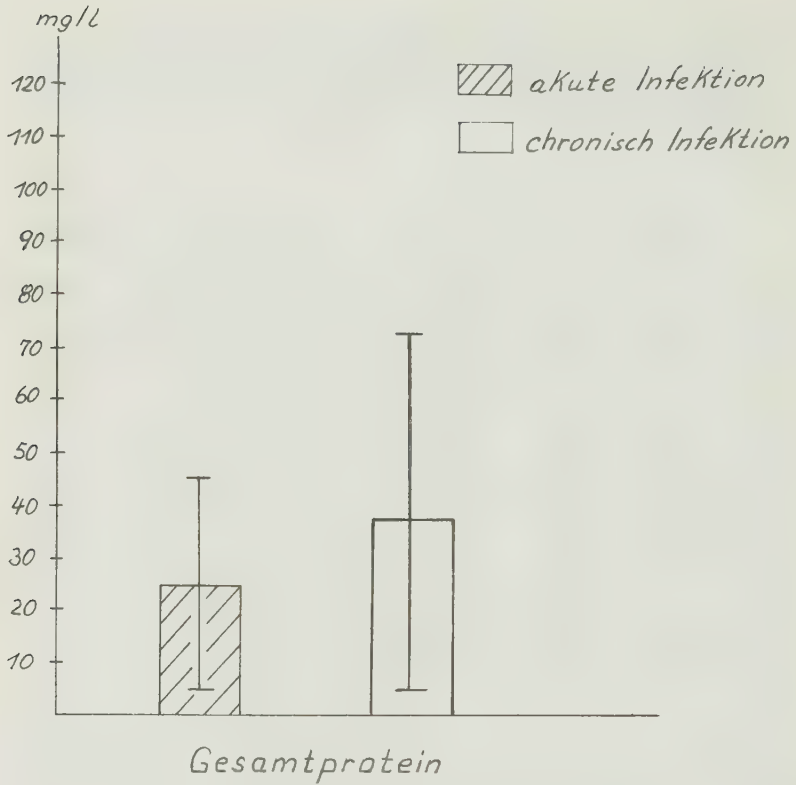


Abb.7 Mittlere Konzentration des Gesamtproteins(GP)im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis nach Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(mg/l)

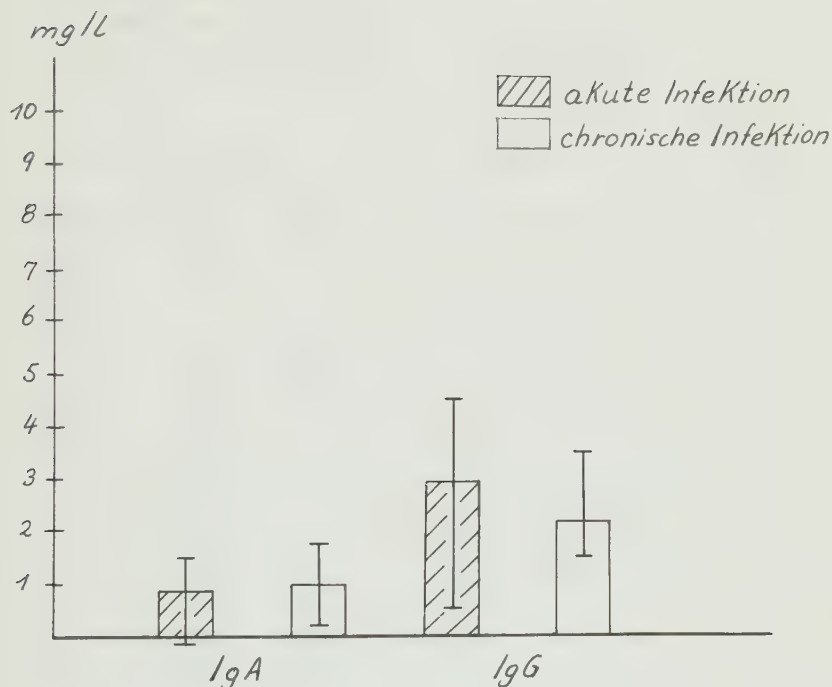


Abb.8 Mittlere Konzentration der Immunglobuline IgA und IgG im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis nach Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(mg/l)

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei der auf GP bezogenen prozentualen Auswertung der Gegenüberstellung von akuter und chronischer gonorrhöischer Zervizitis nach Therapie(Tab.18 und 19 sowie Abb.9).Eine signifikante Differenz zwischen den IgA-Konzentrationen der akut infizierten und chronisch infizierten Patienten nach Therapie läßt sich auch hier bei keinem der Parameter verifizieren.

Tab.18 Einzelwerte der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei gonorrhöischer Zervizitis nach Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein)

Nr.	akute Infektion			Nr.	chronische Infektion		
	IgA	IgG	IgM		IgA	IgG	IgM
1	0,62	28,34	0	1	2,43	4,24	1,21
2	4,50	5,00	3,50	2	2,91	11,66	0
3	1,80	0	0	3	6,90	9,52	0
4	1,06	30,00	0	4	1,50	2,12	0
5	2,50	28,20	0	5	2,12	21,00	0
6	10,00	12,60	3,30	6	4,16	10,55	0
7	2,70	8,00	0	7	2,08	2,08	0,50
8	0,62	9,33	0	8	1,55	5,00	0
9	5,50	9,85	2,71	9	1,06	14,37	3,25
10	4,46	12,26	1,60	10	1,78	5,87	0,67
11	3,11	5,82	0	11	2,19	2,02	0,42
				12	3,25	15,83	4,00
				13	2,12	3,48	0,52
				14	3,11	5,82	0

Tab.19 Mittlere Konzentration der Immunglobuline im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis nach Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein)

	n	akute Infektion	n	chronische Infektion	p
		$\bar{x} \pm s$		$\bar{x} \pm s$	
IgA	11	$3,35 \pm 2,74$	14	$2,65 \pm 1,47$	$p > 0,05$
IgG	11	$13,58 \pm 10,42$	14	$8,11 \pm 5,89$	$p > 0,05$

n = Anzahl der Patienten

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

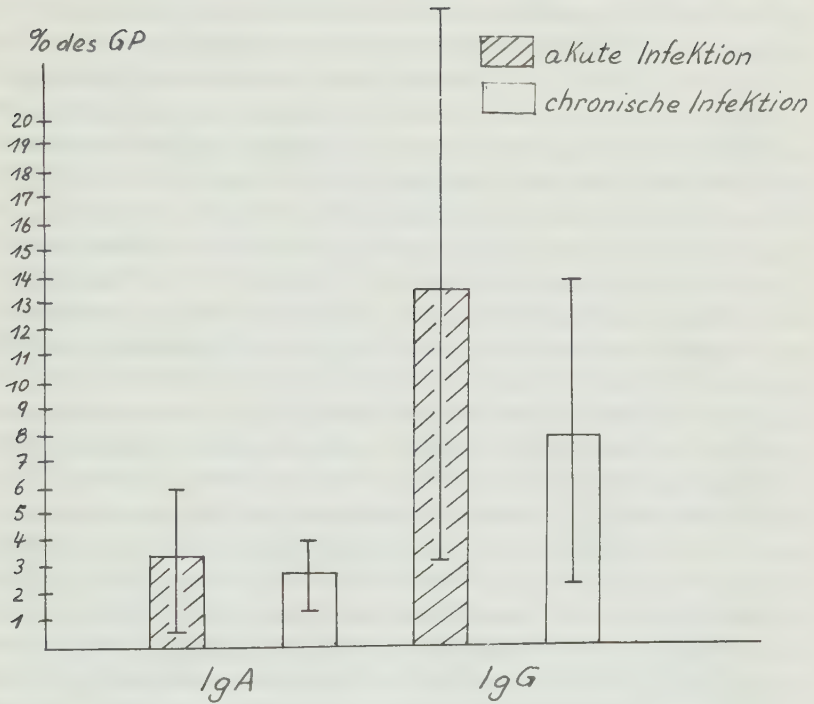


Abb.9 Mittlere Konzentration der Immunglobuline IgA und IgG im Zervikovaginalsekret bei Patienten mit gonorrhöischer Zervizitis nach Therapie in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad(Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein)

8. Diskussion

Als weitgehend gesichert darf heute angenommen werden, daß lokalisierte Infektionen auf Schleimhautoberflächen eine lokale Immunantwort hervorrufen. Diese Tatsache stellt einen vielversprechenden Faktor für eine eventuelle Erweiterung des prophylaktischen Repertoires zur Bekämpfung der weltweit verbreiteten Geschlechtskrankung Gonorrhoe bezüglich der Fragestellung einer möglicherweise durchführbaren Immunisierung dar. Eine Anzahl von Untersuchungen des Immunglobulinhalt im Zervikovaginalsekret weisen in der Mehrzahl der Fälle darauf hin, daß auch im weiblichen Genitaltrakt eine lokale Immunantwort durch Antigen-Kontakt hervorgerufen wird (72,73,43,55,64).

WALDMANN und Mitarb. (75) wiesen 1972 eine Stimulation der lokalen Antikörperbildung durch intravaginale Vakzination mit *Candida albicans* nach.

PARISH und Mitarb. (55) beschrieben eine lokale Antikörperantwort gegen *E. Coli* und *Candida albicans* im Zervikovaginalsekret.

Direkte vaginale Applikationen von Typhusbakterien bei Frauen hatten eine lokale Sekretion von Antikörpern zur Folge (64).

O'REILLY und Mitarb. (52) sowie TRAMONT (71) berichten über die Anwesenheit von lokalen Anti-Gonokokkenantikörpern mit vornehmlich sekretorischen IgA-Charakter (SIgA) im Zervikalsekret bei Patientinnen, die mit *Neisseria gonorrhoeae* infiziert waren.

TAPACHAISRI und SIRISINKA (65) wiesen durch Untersuchungen von Zervikalsekret nach, daß Infektionen durch *Neisseria gonorrhoeae* die Antikörperbildung sowohl systemisch als auch lokal stimulieren können. Bei über der Hälfte der untersuchten Frauen waren IgA, IgG und IgM im Zervikalsekret nachweisbar, wobei die Antigonokokkenantikörper vorwiegend durch die Immunglobulinklasse IgG bestimmt war und der größere Teil der gering vorliegenden IgA-Antikörper vom sekretorischen Typ war.

Anhand eigener Untersuchungsergebnisse können die genannten Erkenntnisse der verschiedenen Autoren bezüglich der Antikörperstimulierung durch lokalen Antigenreiz bestätigt werden. Bei Betrachtung der einzelnen Immunglobulinkonzentrationen (IgA, IgG, IgM) im Zervikovaginalsekret von 25 weiblichen Probanden mit gonorrhöischer Zervizitis vor und nach Therapie, aber auch bei den 10 Kontrollpersonen (Tab. 1), fällt zunächst eine starke individuelle Schwankungsbreite der einzelnen Meßwerte auf. Diese starken Schwankungen der immunologischen Reaktionen sind sicherlich in einer Vielzahl von Faktoren zu suchen. Neben einer individuellen und zeitlich unterschiedlichen immunologischen Abwehrlage des menschlichen Organismus gibt es Anhaltspunkte, daß Antikörper periodisch produziert werden. So konnte SCHUHMACHER (58) durch quantitative Immunglobulinbestimmungen des Zervixschleimes eine Konzentrationsabhängigkeit des IgA und IgG vom natürlichen ovariellen Zyklus der Frau nachweisen. Einen midzyklischen Abfall der IgA- und IgG-Konzentrationen beschrieben auch DONAT (13), SCHILL (57), HULKA (21) und CINADER (10). Da bei den vorliegenden Untersuchungen nicht ausschließlich Probanden ausgewählt werden konnten, welche am Tag der Sekretabnahme einen übereinstimmenden Zyklustag hatten, könnte somit schon ein Faktor der großen Schwankungsbreite der Immunglobuline erklärt werden. Außerdem befanden sich in der Untersuchungsgruppe zum Teil Patientinnen, die unter dem Einfluß von hormonalen Kontrazeptiva standen, welche ebenfalls den Immunglobulinspiegel im Zervixsekret beeinflussen sollen (59, 9). Letztlich wird der Immunglobulingehalt im Zervikalsekret noch vom Grad der Entzündungsreaktion (69), der Virulenz des Gonokokkenkolonietyps (79) und durch das Ausmaß der sekretorischen Antikörperstimulierung bestimmt (39).

Nach KELLOG und Mitarb. (32) und JEPHCOTT und Mitarb. (7) weisen Gonokokken in der Agarkultur fünf morphologisch unterschiedliche Kolonietypen (T_1 - T_5) auf, von denen lediglich die Gonokokken der Typen T_1 und T_2 virulent sein sollen. Als Ursache für die Virulenz von *Neisseria gonorrhoeae* werden verschiedene Faktoren diskutiert, - der Pilbesatz, die Wirkung des somatischen O-Antigens (Endotoxin) und des Kap-

selantigens der Gonokokken(48).

Die sogenannten Pili, feine haarförmige Zellfortsätze an der Gonokokkenoberfläche, werden fast ausschließlich bei den Kolonietypen T_1 und T_2 gefunden und sind bislang das einzige mikrostrukturelle Substrat, das die virulenten von den avirulenten Typen unterscheidet.

Durch diese Pili soll die Haftung der Gonokokken an den Mukoszellen der Urogenitalschleimhaut und der Schutz vor Phagozytose möglich werden. Außerdem wird ihnen eine Funktion beim interzellulären konjugativen Gentransfer zugeschrieben(47). MÜLLER und KLUG(48) konnten elektronenmikroskopisch bei Gonokokken gleichzeitig Pili und Bakterienkapseln beobachten und vermuten eine enge Beziehung zwischen den beiden Phänomenen hinsichtlich der Virulenz der Gonokokken. Das Kapselantigen kommt vermutlich über eine Phagozytosehemmung zur pathogenetischen Relevanz(48).

Zur leichteren Orientierung wurden neben den absoluten Immunglobulinkonzentrationen zusätzlich die relativen Konzentrationen in Prozent des Gesamtproteinwertes in der vorliegenden Arbeit angegeben.

Bei dem Vergleich der einzelnen Immunglobulinkonzentrationen vor und nach Behandlung der gonorrhoeischen Zervizitis (Tab. 1) wird schon ein quantitativer Unterschied zwischen den beiden Gruppen deutlich. In der Gruppe vor Therapie liegen die Meßwerte der Immunglobuline IgA und IgG zum größten Teil höher als in der Gruppe nach Behandlung der Gonorrhoe. Die durchschnittlichen absoluten IgA- und IgG-Konzentrationen dieser Vergleichsgruppen sind der Tabelle 5 zu entnehmen sowie dem Säulendiagramm der Abbildung 2. Es fällt auf, daß die größte Differenz zwischen den beiden Vergleichsgruppen unter der IgA-Klasse zu finden ist ($p < 0,01$). Von 1,81 mg/l IgA bei gonorrhoeischer Infektion verminderte sich die IgA-Konzentration im Zervikovaginalsekret auf 0,89 mg/l vier Wochen nach Therapie. Somit liegt der IgA-Spiegel während einer gonorrhoeischen Zervizitis um annähernd das Doppelte höher.

Nicht signifikant, aber ebenfalls deutlich sichtbar, kommt diese Tendenz auch bei der Gegenüberstellung in Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein zum Ausdruck (Tab. 7 und Abb. 3).

O'REILLY und Mitarb.(52) fanden ähnliche Ergebnisse bei ihren Untersuchungen des Immunglobulinspiegels im Zervikovaginalsekret bei gonorrhöischer Infektion. Die niedrigeren IgA-Konzentrationen nach Behandlung der Gonorrhoe deuten sie als Stillstand der Antigenstimulation durch die antibiotische Therapie und somit den signifikanten Anstieg der IgA-Globuline während der Infektion als Ausdruck einer lokalen sekretorischen IgA-Antikörperantwort. Obwohl bei meinen Untersuchungen aus technischen Gründen nicht ausschließlich sekretorisches IgA(SIgA) nachgewiesen werden konnte, da ein Antiserum verwendet wurde, welches sowohl SIgA als auch Serum-IgA präzipitiert, darf doch angenommen werden, daß auch die vorliegenden Ergebnisse deutlich auf eine lokale Immunantwort durch *Neisseria gonorrhoeae* hinweisen, zumal das SIgA in den Sekreten zu etwa 60-80 % und Serum-IgA nur zu 10-20 % vorliegen soll. Auch bei dem Vergleich der IgA-Globuline vor Therapie einer Gonorrhoe mit einer gesunden Kontrollgruppe (Tab.8) zeichnet sich ein deutlicher Unterschied zwischen den mittleren IgA-Konzentrationen der beiden Gruppen ab.

Über das Doppelte beträgt hier die IgA-Konzentration in der Gruppe vor Behandlung der gonorrhöischen Zervizitis im Vergleich zu der mittleren IgA-Konzentration in der Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen von CHIPPERFIELD und EVANS(9) überein, die ebenfalls durch quantitative Immunglobulinbestimmungen zeigen konnten, daß lokale Infektionen, einschließlich gonorrhöischer, verbunden sind mit einem Anstieg der IgA- aber auch der IgG-Konzentrationen im Zervikalsekret. Wie aus der Tabelle 1 und 5 erkennbar, kommt es auch in den vorliegenden Untersuchungen zu einer Konzentrationsänderung der Immunglobulinklasse IgG unter Einwirkung von *Neisseria gonorrhoeae*-Antigen. 72 % der Probanden mit gonorrhöischer Zervizitis weisen wesentlich höhere IgG-Konzentrationen auf als nach Behandlung dieser Infektion. Die Differenz zwischen beiden Vergleichsgruppen war signifikant ($p < 0,05$), jedoch nicht so ausgeprägt wie bei der Immunglobulinklasse IgA. In Relativ-% bezogen auf Gesamtprotein ausgedrückt (Tab.4 und 7) kommt diese Tendenz ebenfalls zum Ausdruck.

Eine frühere Studie von TRAMONT(71)verifizierte die Stimulierung der lokalen Antikörper durch Neisseria gonorrhoeae und deutet ebenfalls darauf hin,daß sowohl IgA als auch IgG an dieser immunologischen Abwehrfunktion beteiligt sind. TAPCHAISRI(65) fand im Ergebnis seiner Untersuchungen im Zervikalsekret bei Frauen mit einer gonorrhöischen Infektion ein Vorherrschen der Immunglobulinklasse IgG, die gegen die Gonokokken reagierte.

Meine und die Ergebnisse oben genannter Autoren lassen vermuten,daß nicht nur IgA zur immunologischen Abwehr bei einer lokalen Infektion durch Neisseria gonorrhoeae beiträgt. Wie in Tabelle 1 und 5 ersichtlich, ist der IgG-Gehalt bei meinen Untersuchungsergebnissen in allen Vergleichsgruppen relativ höher als der von IgA und IgM, was auch mit den Ergebnissen von BRATANOV(7) in Einklang steht. Die Relation zwischen IgA zu IgG läßt sich aus den absoluten Mittelwerten mit 1 : 2 bei infizierten Patienten und mit 1 : 3 bei diesen Patienten nach Therapie der gonorrhöischen Zervizitis sowie bei den Kontrollpersonen errechnen. Diese Relation stimmt etwa überein mit der von BEHRMANN und Mitarb.(4) und STARKALEV und Mitarb.(59) beschriebenen, die den IgA- und IgG-Gehalt bei gesunden Frauen im Zervikalmukus untersuchten.

WALDMANN und Mitarb.(73) hingegen berichten von einer IgA/IgG-Relation im Zervikovaginalsekret von 2 : 1 bis 4 : 1, was ein völlig konträres Verhältnis zu meinen und den Ergebnissen anderer Autoren(9,21,43,58,59,4) bedeutet.

Darüber, zu welchem Anteil die Immunglobulinklasse IgG lokal synthetisiert wird oder zu welchem Teil sie als Folge einer lokalen Entzündung durch Transsudation des Serum-IgG im Zervikovaginalsekret vorliegt, herrscht noch wenig Klarheit. Bekannt ist, daß auch das IgG lokal in den Schleimhäuten produziert wird, wenn auch nicht in dem Ausmaß wie das 11-SIgA. Wie LAKNER(39) berichtet, kommt es bei lokalen Entzündungsreaktionen zu einer verstärkten Exsudation von IgG ins Interstitium und in die Sekrete aber auch zum Anstieg der lokalen IgG-bildenden Plasmazellen. TERRAHE(66) schreibt dem IgG erst mit Eintreten eines entzündlich bedingten Serumaustrittes eine Bedeutung zu, da unter normalen Bedingungen die sekre-

torische Ausscheidung dieses Immunglobulins beschränkt sei. Seine Schlußfolgerung basiert jedoch auf Untersuchungen des Nasensekrets bei chronischer Rhinosinusitis. So wie IgA und IgG wird auch das Immunglobulin IgM lokal in den Schleimhäuten produziert(39), jedoch in wesentlich geringeren Mengen. DONAT(14) konnte wie ich mit Hilfe der Mancinitechnik keine IgM-Globuline im Zervikalsekret nachweisen und SCHUMACHER(58) nur in Spuren. Erst unter Anwendung des kontinuierlichen Elektroimmunodiffusionsverfahrens nach LAURELL(40) gelang es mir, die großmolekularen IgM-Globuline nachzuweisen, allerdings erlauben die minimalen quantitativen Meßergebnisse keine Schlußfolgerungen bezüglich einer eventuellen Beteiligung dieser Immunglobulinklasse an der lokalen Immunantwort bei gonorrhöischer Zervizitis(Tab.1).

Auch CINADER(10) weist im Ergebnis seiner Untersuchungen auf die geringen Mengen von IgM im weiblichen Reproduktivtrakt hin. TRAMONT(71) fand in seiner Studie nur in 4 von 10 Zervikalsekretionen geringe Mengen von IgM während einer gonorrhöischen Zervizitis, und diese zeigten in der indirekten Immunfluoreszenz keine Bindung an Gonokokken.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 13 von 25 Patienten mit *Neisseria gonorrhoeae* minimale IgM-Konzentrationen nachgewiesen und bei 11 von 25 nach Behandlung dieser Infektion(Tab.6). Bei dem Vergleich der Differenzen zwischen den mittleren IgM-Konzentrationen während einer gonorrhöischen Zervizitis und der IgM-Konzentration nach Therapie dieser Infektion lassen sich keine nennenswerten Unterschiede feststellen(Tab.6). Wahrscheinlich führt eine gonorrhöische Infektion wie erwartet zu keiner wesentlichen Stimulation der lokalen IgM-Produktion.

KOCH und MEYER(37) entdeckten durch immunfluoreszensoptische Untersuchungen der Endozervix bei gonorrhöischer Zervizitis, dem vorliegenden Ergebnis entsprechend, nur wenig IgM-positive Plasmazellen, jedoch häufiger als bei gesunden Probanden. Inwieweit der Immunglobulinspiegel von dem Akuitätsgrad einer gonorrhöischen Infektion abhängt, soll eine weitere Gruppeneinteilung der untersuchten Probanden darstellen. Von 25 Patientinnen mit gonorrhöischer Zervizitis konnten 11 mit akuter

Infektion, 14 Patientinnen mit chronischer Gonorrhoe gegenübergestellt werden.

Die Ergebnisse der absoluten Einzelwerte und die der mittleren Konzentrationen sind der Tabelle 12 und 13 sowie der Abbildung 5 zu entnehmen. Wie erwartet, zeigen sich erheblich höhere IgA-Konzentrationen ($p < 0,05$) in der Untersuchungsgruppe mit chronischer Infektion im Zervikovaginalsekret.

Der IgA-Spiegel liegt über das Doppelte höher bei chronisch infizierten Patienten als bei Patienten, die weniger als vier Wochen Kontakt mit *Neisseria gonorrhoeae* hatten.

Nach LAKNER (39) hängt die sekretorische AK-Stimulierung von der Ag-Menge ab, welche die immunkompetenten Zellen der Schleimhaut erreicht. Möglicherweise ist es bei der chronischen gonorrhoeischen Infektion zu einem gewissen Summationseffekt durch das Persistieren der lokal gebildeten sekretorischen IgA-Antikörper im Laufe des länger anhaltenden Antigenkontaktes in der Zervixschleimhaut gekommen, was zu dem hohen IgA-Spiegel führte. Andererseits könnte man annehmen, daß es bei der akuten gonorrhoeischen Infektion, die erst wenige Tage besteht, noch nicht zu einer Immunantwort gekommen ist, soll doch nach OGRA und KARZON (51) das Ausmaß der lokalen Antikörperstimulation von der Zeitdauer der lokal zur Wirkung kommenden Antigendosis abhängen. Nach KOCH und MEYER (37) geht die Zahl der Ig-bildenden Zellen jedoch nicht mit der Dauer der Infektionszeit einher.

Ein zunächst überraschendes Ergebnis zeigt das immunologische Verhalten der IgG-Globuline. Aus der Tabelle 13 und 15 sowie aus Abbildung 5 und 6 wird ersichtlich, daß sowohl die mittleren absoluten IgG-Konzentrationen als auch die in Relativ-% angegebenen Werte der Gruppe akut erkrankter Patienten höher liegen, als bei denen, die eine chronische gonorrhoeische Infektion hatten. Vielleicht ist aber gerade dieses widererwartete Ergebnis nur Ausdruck dafür, daß die IgG-Globuline vorwiegend durch passive Diffusion aus dem Serum in das Zervikovaginalsekret bei ausgeprägter Inflammation der Zervixschleimhaut gelangt, wie sie vor allem im akuten Stadium einer gonorrhoeischen Zervizitis vorliegt.

Im chronischen Stadium klingt die Schleimhauterkrankung ab(28),und die Erregeranzahl ist möglicherweise durch vorangegangene allgemeine und spezifische Abwehrmechanismen nicht mehr so ausgeprägt wie bei einer akuten Gonorrhoe. Diese örtlichen Gegebenheiten könnten die Transsudationsverminderung der IgG-Globuline im chronischen Stadium der Gonorrhoe eventuell erklären.

KOCH und MEYER(37)bestätigten in ihrer Arbeit,daß bei chronischer Gonorrhoe die Erreger zahlenmäßig wesentlich geringer vorhanden sind,als bei einer akuten Infektion.

Nach dem Verhalten der IgG-Reaktionen bei gonorrhöischer Infektion muß man annehmen,daß eher die Antigenmenge das Ausmaß der Antikörperstimulation bestimmt als die Zeitdauer der lokal zur Wirkung kommenden Antigendosis.Auf welche Weise lokale Antikörper den Organismus vor Mikroorganismen schützen ist noch unklar.TRAMONT(71)demonstriert in seiner Arbeit die Fähigkeit lokaler Antikörper die Bindung von Gonokokken an oberflächlichen Schleimhautzellen zu verhindern,wobei diese Fähigkeit sowohl durch IgG als auch durch sekretorisches IgA immunologisch vermittelt zu werden scheint.Offensichtlich wird aber die Invasion und Penetration der Erreger bei einer Gonorrhoe nur in Grenzen gehalten,was auch die Tatsache erklärt,daß eine gonorrhöische Infektion nicht spontan heilt. Die Existenz eines immunologischen Gedächtnisses,des o.g.lokalen sekretorischen Immunsystems ist nicht anzunehmen,sind doch unbegrenzte Neuinfektionen nach einer bereits abgelauten Gonorrhoe möglich.Selbst nach jahrelang bestehender Gonorrhoe vor der Penizillinära kam es nicht zur Immunantwort(54).

Die Hoffnung auf eine zukünftig mögliche Immunprophylaxe bei der Gonorrhoe scheint relativ gering zu sein.Obwohl in der vorliegenden Arbeit eine Immunantwort bei gonorrhöischer Zervizitis nachgewiesen wurde,bleibt die Frage offen,inwieweit diese immunologische Reaktion erregerspezifisch ist und ob das Ausmaß der immunologischen Abwehr möglicherweise gesteigert werden könnte durch das Vorhandensein einer wesentlich höheren lokalen Erregerzahl als sie in der Regel über eine längere Zeit bei einer lokalen gonorrhöischen Infektion vorliegt.

9. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Immunglobulin-gehalt im Zervikovaginalsekret mit der Methode des kontinuierlichen Elektroimmunodiffusionsverfahrens nach LAURELL bei 25 Patienten mit gonorrhöischer Infektion und nach Behandlung dieser Erkrankung quantitativ bestimmt. 10 Probanden ohne pathologische Veränderungen im Zervikovaginalbereich dienten als Kontrollpersonen. IgA und IgG konnten in allen Proben festgestellt werden, während IgM nur in Spuren oder überhaupt nicht meßbar war.

Die Konzentrationen von IgA und IgG im Zervikovaginalsekret während der gonorrhöischen Zervizitis wurden verglichen mit denen nach Behandlung dieser Erkrankung. Weiterhin wurde der Vergleich der Immunglobulinkonzentrationen im Zervikovaginalsekret zwischen einer Probandengruppe mit akuter gonorrhöischer Infektion und einer Gruppe mit chronischer Infektion ausgewertet.

Die statistische Bearbeitung der experimentell erhaltenen Ergebnisse erfolgte mit dem t-Test nach STUDENT für verbundene und unverbundene Stichproben.

Der Sinn dieser Untersuchung war es, die Immunantwort bei gonorrhöischer Zervizitis und in Abhängigkeit vom Akuitätsgrad dieser Infektion zu überprüfen.

Anhand der Ergebnisse wurde deutlich, daß zwischen der Vergleichsgruppe mit *Neisseria gonorrhoeae* infizierter Patienten und der Gruppe nach Behandlung dieser Patienten signifikante ($p < 0,05$) Konzentrationsunterschiede bei den Immunglobulinklassen IgA und IgG vorlagen. Die wesentlich höheren Immunglobulinkonzentrationen, vor allem die der Immunglobulinklasse IgA während einer gonorrhöischen Infektion, konnten als immunologische Infektabwehr gedeutet werden.

Während der IgA-Gehalt bei chronisch infizierten Probanden signifikant ($p < 0,05$) höher lag als bei den Probanden mit akuter Gonorrhoe, erwies sich der IgG-Gehalt im Zervikovaginalsekret bei chronisch infizierten Patienten etwas geringer ($p > 0,05$) gegenüber dem bei akut Erkrankten.

Zur Diskussion der Ergebnisse wurde die vorliegende Literatur herangezogen.

10. Literaturverzeichnis

1. ABEL, W., Verfahren und Vorrichtungen zur quantitativen Bestimmung geringer Proteinmengen, insbesondere in Körperflüssigkeiten, durch eine kontinuierliche Elektroimmunodiffusion, Wirtschaftspatent 121389 DDR (1976)
2. ADINOLFI, H., A. GLYNN, M. LINDSAY und E. M. MILNE, Serological properties of alpha A antibodies to Escherichia coli present in human colostrum. Immunology 18 (1970), 799-806
3. ANTONËV, A. A., A. A. STURATOVIČ, Aktualnye voprosy épidemiologii, diagnostiki i lečeniya gonorei. Vestn. Dermat. Venerol. 1 (1975) 50-54
4. BEHRMAN, S. J., M. E. LIEBERMAN, Biosynthesis of immunoglobulins by the human cervix. In: The biology of the cervix. Hrsg.: Blandau, R. J. und Moghissi, K. Chicago: University of Chicago Press 1973, 235-249
5. BRANDTZAEG, P., I. FJELLANGER und S. T. GJERULDSØN, Localization of immunoglobulins in human nasal mucosa. Immunochimistry 4 (1967) 57-60
6. BRANDTZAEG, P., Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components. Immunology 26 (1974) 1104-1114
7. BRATANOV, K., A. TORYOV, M. CHRISTOVA-KOLEVA, B. SOMLEV, Studies on the immunoglobulins in secretion of the female genital tract, Immunology of Reproduction 75 (1978) 382-386
8. BROCK, I., H. FRIEMEL, V. LAKNER und W. NIMMISCH, quantitative immunochemische Bestimmung von humanem sekretorischen IgA, Allergie und Immunologie 23 (1977) 159-166
9. CHIPPERFIELD, E. J., B. A. EVANS, The influence of local infection on immunoglobulin formation in the endocervix. Clin. & exper. Immunol. 11 (1972) 219-223

10. CINADER, B. A. DE WEOCK, Immunological response of the female reproductive tract. In: World Health Organization Workshop Geneva, scriptor Copenhagen (1976) 30-39
11. DARROW, W. und P. J. WIESNER, Persönliche Prophylaxe gegen Geschlechtskrankheiten, Zbl. Haut- und Geschlechtskrankheiten 137 (1976/77) 161
12. DEUTSCHES ARZNEIBUCH 7. Ausgabe, Diagnostische Laboratoriumsmethoden, DDR 3.001/A, Akademie-Verlag-Berlin 1973
13. DONAT, H. und S. SCHILLER, Immunglobulingehalt des Zervikalsekrets, Zbl. Gynäkol. 99 (1977) 1055-1059
14. DONAT, H., Estimation of immunglobulins in the cervical mucus, Immunology of Reproduction 75 (1978) 394-396
15. EIDELMAN, S., S. P. DAVIS, Immunglobulin content of intestinal mucosal plasma-cells in ataxia teleangiectasia, Lancet 1 (1968) 884-889
16. ELSTE, G., Stand und aktuelle Probleme der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten in der DDR. Dermatol. Monatsschr. 163 (1977)
17. ENGEL, S., Klinik, Differentialdiagnose und Therapie der Gonorrhoe. Dermatol. Monatsschr. 162 (1976) 209-214
18. FLECK, F., M. FLECK, Organische und funktionelle Sexualerkrankungen, 1974, Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 300-302
19. GÜNTHER, O., Einführung in die Immunologie, Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1969, 32-61
20. HARTMANN, W., W. ABEL und H. KLUGE, Quantitative Bestimmung von Einzelproteinen in nicht eingeeengter Zerebrospinalflüssigkeit. I. Methodik der Elektroimmunopräzipitation auf Zelluloseazetatfolien. Z. med. Labor-Diagn. (im Druck)

21. HULKA, J.F., M.D. OMRAN, The uterine cervix as a potential antibody secretor. Amer. J. Obstet. & Gynecol. 104 I (1969)
22. JACQUES, J., Der entzündliche und der atrophische Abstrich, Stuttgart, Wien, Bern, Verlag Hans Auber, 1973, 173-180
23. JALANTI, R. und H. ISLIKER, Immunglobulins in human cervico-vaginal secretions., Internat. Arch., Allergy & appl. Immunol. 53 (1977) 402-408
24. JÄGER, L., Klinische Immunologie und Allergologie Teil I, Jena, Fischer-Verlag, 1976, 73-90
25. JÄGER, L., Klinische Immunologie und Allergologie Teil II, Jena, Fischer-Verlag, 1976, 448-456
26. JÄGER, L., Grundlagen der Klinischen Immunologie, Berlin, Akademie-Verlag, 1978, 17-23
27. JEPHCOTT, A.E. und A. REIN, Neisseria gonorrhoeae: colony variation. J. Acta pathol. microbiol. Scand. 79 (1971) 609-614
28. JOSEPHSON, A.S. und D.W. LOCKWOOD, Immuno-electrophoretic studies of the protein components of normal tears. I. Immunol. 93 (1964) 532
29. JUNG, H.D., Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten in der DDR. Dermatol. Wochenschr. 152, 31 (1966) 793-800
30. KEARNS, D.H., R.J. O'REILLY, L. LEE, B.G. WELCH, Secretory IgA antibodies in the urethral exudate of men with uncomplicated urethritis due to neisseria gonorrhoeae. I. infect. Dis. 127 (1973) 99-101
31. KEINING, E., O. BRAUN-FALKO, Dermatologie und Venerologie, München, Lehmanns-Verlag, 1969, 72-81

32. KELLOGG, D.S., I.R.COHEN, L.C.NORINS, A.L.SCHROETER und G.REISING, *Neisseria gonorrhoeae*. II Colonial variation and pathogenicity during 35 month in vitro. *J.Bacteriol.* 96 (1968) 596-605
33. KIRALY, K., *Epidemiologie der Syphilis und Gonorrhoe im Weltmaßstab*. *Dermatol.Monatsschr.* 160, 2 (1974) 607-613
34. KIRON, N., W.F.DAS, ERBER und ARYE RUBINSTEIN, *Immunohistochemical changes in morphologically involved and uninvolved colonic mucosa of patients with idiopathic Proctitis*. *J.clin.Invest.* 59 (1977) 379-385
35. KLEIN, I.L. und I.R.DAWSON, *Quantitation of secretory protein levels by Radioimmunoassay*. *J.immunol.Meth.* 21 (1978) 277-283
36. KOCH, H.-J., J.MEYER, A.MERKER, H.BARTHELMES und W.BÖHM, *Immunhistologische Befunde bei gonorrhöischer Zervizitis*. *Dermatol.Monatsschr.* 165 (1979) 843-850
37. KOCH, H.-J., J.MEYER, *Lokale Immunantwort des weiblichen Genitaltraktes bei gonorrhöischer Zervizitis*. *Zbl.Gynäkol.* 102 (1980) 42-48
38. KYANK, H., K.H.SOMMER, *Lehrbuch der Gynäkologie*, Leipzig, Georg-Thieme-Verlag, 1969, 167-168 u. 328-337
39. LAKNER, V., J.BROCK, *Das sekretorische Immunglobulin A. Allergie und Immunologie* 23 (1977) 147-158
40. LAURELL, C.B., *Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarosegel containing antibodies*. *Anat.Biochem.* 15 (1966) 45-52
41. LÜTHY, R., S.RÜTTIMANN, H.J.BHEND, *Die Gonorrhoe als lokalisierendes Krankheitsbild-diagnostische und therapeutische Aspekte*. *Zbl.Haut-u.Geschlechtskr.* 104.4 (1978) 297

42. MARSHALL, B., E. PÖGER und M. E. LAMM, Lokalization of free and bound secretory component in human intestinal epithelial cells, *J. exper. Med.* (1966) 139, 629
43. MASSON, P. L., J. F. HEREMANS, J. FERINI, Clinical importance of the biochemical changes in the female genital tract. I. studies on the Proteins of cervical mucus. *Internat. J. Fertil.* 14, 1 (1969) 1-7
44. MESTECKY, J., J. R. MC GHEE, R. R. ARNOLD, S. M. MICHALEK, S. I. PRINCE und J. L. BABB, Selektive induktion of an immun respons in human external sekretion by ingestion of bakterial antigen. *J. clin. Invest.* 61 (1978) 731-737
45. MEYER, J., Persönliche Mitteilung, Rat des Bezirkes Gera, Abt. spezieller Gesundheitsschutz
46. MÜLLER, G., N. SÖNNICHSEN, Untersuchungen zur veränderten Resistenzsituation von *Neisseria gonorrhoeae* gegenüber Penizillin-Konsequenzen für die Gonorrhoebehandlung. *Dt. Gesundheitswesen*, 27 (1979) 1249-1251
47. MÜLLER, G., Gonokokken-Kolonietypen und Virulenz, *Medizin aktuell*, 9 (1979) 393
48. MÜLLER, G. und H. KLUG, Simultaner Nachweis von Pili und Kapseln bei *Neisseria gonorrhoeae* mittels Elektronenmikroskopie, *Dermatol. Monatsschr.* 165 (1979) 202-208
49. MÜLLER, G. und H. KLUG, Zur Problematik der elektronenmikroskopischen Darstellung der Pilistruktur von *Neisseria gonorrhoeae*, *Dermatol. Monatsschr.* 165 (1979) 18-27
50. NASEMANN, TH., W. SAUERBREY, Lehrbuch der Hautkrankheiten und venerischen Infektionen, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1979, 138

51. OGRA, P. L. und D. T. KARZON, The role of immunglobulins in the mechanism of mucosal immunity to viral infection. *Pediat. Clin. North Amer.* 17 (1970) 385-390
52. O'REILLY, R. J., L. LEE und B. G. WELCH, Secretory IgA antibody responses to *Neisseria gonorrhoeae* in the genital secretions of infected females. *J. infect. Dis.* 133 (1976) 113-125
53. OSOBA, A. O., D. G. MONTEFIORE, A. O. SORETUM, K. O. ALAUSA und C. N. ANONG, Sensitivity pattern of *Neisseria gonorrhoeae* to penicillin and screening for β -lactamase production in Ibadan, Nigeria, *Zbl. Haut-u. Geschlechtskr.* 141, 3 (1979) 217
54. OVČINNIKOV, N. M., Perspektivy ispol'zovanija vakcinacii dlja profilaktiki sifilisa i gonorei. *Vestn. Dermat. Venereol.* 11 (1977) 54-57
55. PARISH, W. E., J. A. CARRON-BROWN und G. B. RICHARDS, The detection of antibodies to spermatozoa and to blood group antigens in cervical mucus. *J. Reprod. Fertil.* 13 (1967) 469-483
56. PETZOLD, D., K. GRÜNDER, Penizillinasebildende *Neisseria gonorrhoeae*, *Hautarzt* 28 (1977) 507-510
57. SCHILL, W. B., Der Cervixmucus und seine Bedeutung für die Andrologie, *Hautarzt* 24 (1973) 417-423
58. SCHUMACHER, F. B., Soluble proteins of human cervical mucus. *The Biology of the Cervix*, Copenhagen Scriptor (1973) 201-233
59. STARKALEV, I., B. KYUTUKCHIEV, E. SKRINSKA, D. VLASSOVA, R. STANISLAVOV, A study on the cervical mucus of women using a combined contraceptive preparation. *Immunology* 75 (1978) 530-535

60. Statistisches Jahrbuch der DDR, Berlin, Staatsverlag der DDR, 21, 1976, 426
61. Statistisches Jahrbuch der DDR, Berlin, Staatsverlag der DDR, 23, 1978, 372
62. Statistischer Jahresbericht Bezirk Gera, Rat des Bezirkes Gera, Abt. Gesundheits-u. Sozialwesen, Bezirksinstitut für Organisation des Gesundheitsschutzes Gera, Bereich Medizinstatistisches Büro, 1968, 92-95
63. STOBO, I.D. und T.B. TOMASI, A low molecular weight immunoglobulin antigenically related to 19 S IgM. J. Clin. Invest. 46 (1967) 1329-1337
64. STRAUS, E.K., Occurrence of antibody in human vaginal mucus. Proc. Soc. exper. Biol. & Med. (N.Y.) 106 (1961) 617-621
65. TAPCHAISRI, P., SIRISINKAS, Serum and secretory antibody responses to neisseria gonorrhoeae in patients with gonococcal infections. Brit. J. Vener. Dis. 52 (1976) 374-380
66. TERRAHE, K., J. RADÜ, Die Immunglobuline in der menschlichen Nasenschleimhaut, Laryngologie, Rhinologie, Otologie, 53 (1974) 66-71
67. TERRAHE, K., Immunopathologische Aspekte bei der chronisch-hyperplastischen Rhinosinusitis. HNO, 21 (1973) 145-152
68. THOMPSON, R.A., Praxis der klinischen Immunologie, Jena, Fischer-Verlag, 1978, 25-29
69. TOMASI, T.B., H. GREY, Structure and funktion of Immunoglobuline A. Progr. Allergy, 16 (1972) 81-213
70. TOMASI, T.B., J. BIENENSTOCK, Secretory immunoglobulins. Advances Immunol (1969) 9.1

71. TRAMONT, E.C., Inhibition of adherence of Neisseria gonorrhoeae by human genital secretions. J.clin.Invest. 59 (1977) 117-124
72. VAERMAN, J.P., J.FERIN, Local immunological response in the vagina, cervix and endometrium. In: DICZFALUSY, E. (hrsg) Immunological approaches to fertility control, Copenhagen, Bogtrykkeriet Forum, 1974, 281-305
73. WALDMAN, R.H., J.M.CRUIZ, D.S. ROWE, Immunglobulin Levels and antibodies to Candida albicans in human cervicovaginal secretions. Clin.&exper.Immunol. 9, (1971) 427-434
74. WALDMAN, R.H., J.M.CRUIZ, D.S. ROWE, Sperm migration inhibiting antibody in humans cervicovaginal secretions. Clin.&exper. Immunol., 12 (1972) 49-54
75. WALDMAN, R.H., J.M.CRUIZ, D.S. ROWE, Intravaginale immunization of humans with candida albicans. J.Immunol. 109 (1972) 662-664
76. WALDMAN, R.H., R.GANGULY, Techniques for electing mucosal immune response, Karolinska symposia Nr.7, Immunological approaches to fertility control (1974) 262-280
77. WALDMAN, R.H., R.GANGULY, Local immunity and bacterial infections. Microbiology 19 (1975) 147-153
78. WALSH, T.E., P.R.CANNON, Immunization of the respiratory tract: a comparative study of the antibody content of the respiratory and other tissues following active, passive and regional immunization. J.Immunol. 35 (1938) 31-46
79. WEISS, F., I.C.HILL, Immunization against Neisseria Infektion. In: The Immune System and Infektions Diseases, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney, Karger-Verlag, 1975, 432-435

80. WENNIG, I., K. JUNGKIND und H. I. HEITE, Die quantitative Proteinanalyse im Seminalplasma als diagnostischer Parameter bei Entzündung des inneren männlichen Genitale. Akt. Dermatol. 4 (1978) 57-66
81. WIERBITZKY, S. und R. PESTER, Die Kinetik der humeralen und sekretorischen IgA-Produktion im Beginn eines akuten respiratorischen Infektes (A.R.E.) im Säuglings- und Kleinkindesalter. Allergie und Immunol. 23 (1977) 268-272
82. ZIMMER, S., D. NEUSER, K. KÜHNDEL, Vaginale und zervikale Zytodiagnostik, In: NEUSER, D., Anatomie, Histologie und normale Zytologie, Leipzig, Georg-Thieme-Verlag, 1978, 15-20

Herrn Prof.Dr.E.Günther darf ich für die Überlassung des
Themas sowie für die gegebenen Hinweise vielmals danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.O.P.Hornstein,der
die vorliegende Arbeit referierte und somit die Einleitung
des Promotionsverfahrens ermöglichte.

Lebenslauf

Am 13. Juni 1947 wurde ich in Wernigerode/Harz als Tochter des Hautarztes Dr. Horst Eims und seiner Ehefrau Barbara geboren.

Von 1954 bis 1964 besuchte ich die allgemeinbildenden polytechnischen Oberschulen in Blankenburg, Halberstadt und Jena. Während meiner zeitweiligen Ausbildung zur Säuglingschwester besuchte ich die Abendschule und erlangte 1967 das Abitur.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich mein Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena und beendete dies im Sommer 1973.

Nach einer entsprechenden Ausbildung war ich seit 1981 als Facharzt für Dermatologie und Venerologie in der Kreispoliklinik Zeulenroda/Thüringen tätig.

